

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-520540

(P2017-520540A)

(43) 公表日 平成29年7月27日 (2017.7.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	4 B O 6 3
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C O 7 D 417/14	4 C O 6 3
A 6 1 K 51/00 (2006.01)	A 6 1 K 51/00 2 0 0	4 C O 8 5
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	4 C 1 8 8
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 89 頁) 最終頁に続く		

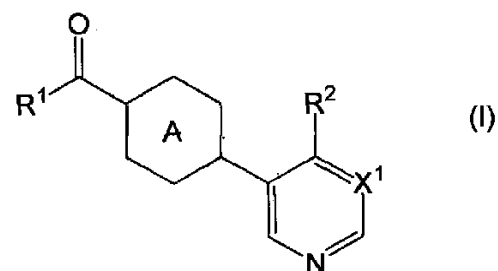
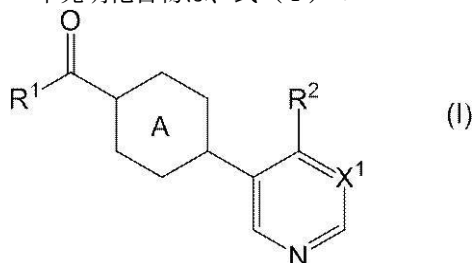
(21) 出願番号	特願2016-571359 (P2016-571359)	(71) 出願人	000002934
(86) (22) 出願日	平成27年6月8日 (2015.6.8)		武田薬品工業株式会社
(85) 翻訳文提出日	平成28年12月5日 (2016.12.5)		大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(86) 国際出願番号	PCT/JP2015/067100	(74) 代理人	100080791
(87) 国際公開番号	W02015/190613		弁理士 高島 一
(87) 国際公開日	平成27年12月17日 (2015.12.17)	(74) 代理人	100125070
(31) 優先権主張番号	62/009,526		弁理士 土井 京子
(32) 優先日	平成26年6月9日 (2014.6.9)	(74) 代理人	100136629
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 鎌田 光宣
		(74) 代理人	100121212
			弁理士 田村 弥栄子
		(74) 代理人	100163658
			弁理士 小池 順造
		(74) 代理人	100174296
			弁理士 當麻 博文
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 放射標識された化合物

(57) 【要約】

本発明は、哺乳類中のCH₂4Hを定量的に画像化するための放射性トレーサとして有用である放射標識された化合物を提供する。

本発明化合物は、式 (I) :



[式中、各記号は本明細書中で定義した通りである。]
で表される。

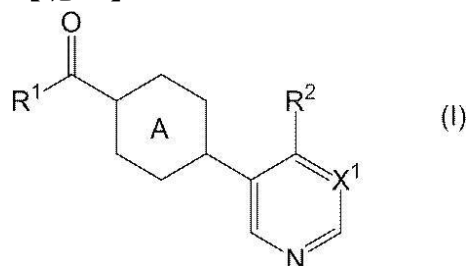
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

〔式中、

 R^1 は、

(1) 1 ないし 3 個の放射標識されたハロゲン原子で置換された 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基、または

(2) (a) 1 ないし 3 個の放射標識されたハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、および(b) 放射標識された C_{1-6} アルキル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換され、さらに

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、

20

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(e) C_{3-8} シクロアルキル基、および

(f) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基

から選択される置換基で置換されていてもよいアミノ基を示し；

 R^2 は、(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル基、および

30

(c) C_{3-8} シクロアルキル基

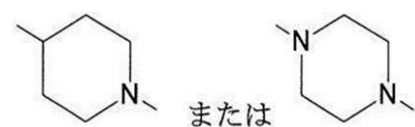
から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基

を示し；

 X^1 は、CH または N を示し；

環 A は、

【化 2】



40

を示す。]

で表される化合物またはその塩。

【請求項 2】

 R^1 が、

(1) 1 個の放射標識されたハロゲン原子で置換された 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基、または

(2) (a) 1 個の放射標識されたハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、および(b) 放射標識された C_{1-6} アルキル基

から選択される 1 個の置換基で置換され、さらに

50

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(d) C_{3-8} シクロアルキル基、および

(e) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基
から選択される 1 個の置換基で置換されたアミノ基
である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

R^1 が、1 個の放射標識されたハロゲン原子で置換された 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

10

R^1 が、

(1) 1 ないし 3 個の放射標識されたハロゲン原子でそれぞれ置換された、アゼチジニル基もしくはピロリジニル基、または

(2)(a) 1 ないし 3 個の放射標識されたハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、および

(b) 放射標識された C_{1-6} アルキル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換され、さらに

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

20

(e) C_{3-8} シクロアルキル基、

(f) テトラヒドロピラニル基、および

(g) テトラヒドロフリル基

から選択される置換基で置換されていてもよいアミノ基
であり；

R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、または

(2)(a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル基、および

(c) C_{3-8} シクロアルキル基

30

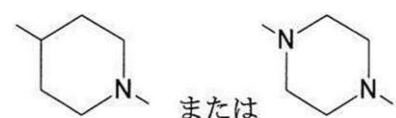
から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基もしくはチアゾリル基

であり；

X^1 が、CH または N であり；かつ

環 A が、

【化 3】



40

である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 5】

R^1 が、

(1) 1 個の放射標識されたハロゲン原子でそれぞれ置換された、アゼチジニル基もしくはピロリジニル基、または

(2)(a) 1 個の放射標識されたハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、および

(b) 放射標識された C_{1-6} アルキル基

から選択される 1 個の置換基で置換され、さらに

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

50

- (d) $C_3 - 8$ シクロアルキル基、
 (e) テトラヒドロピラニル基、および
 (f) テトラヒドロフリル基

から選択される 1 個の置換基で置換されたアミノ基
 であり；

R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、または

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) $C_1 - 6$ アルキル基、および

(c) $C_3 - 8$ シクロアルキル基

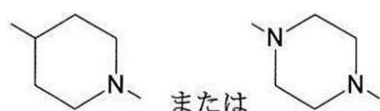
から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基も
 しくはチアゾリル基

であり；

X^1 が、CH または N であり；かつ

環 A が、

【化 4】



である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 6】

R^1 が、1 個の放射標識されたハロゲン原子でそれぞれ置換された、アゼチジニル基も
 しくはピロリジニル基であり；

R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、または

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) $C_1 - 6$ アルキル基、および

(c) $C_3 - 8$ シクロアルキル基

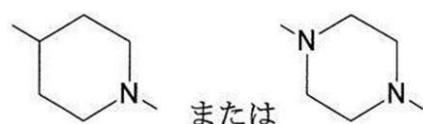
から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基も
 しくはチアゾリル基

であり；

X^1 が、CH または N であり；かつ

環 A が、

【化 5】



である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 7】

R^1 が、

(1) 1 個の ^{18}F でそれぞれ置換された、アゼチジニル基もしくはピロリジニル基、また
 は

(2) (a) 1 個の ^{18}F で置換された $C_1 - 6$ アルキル基、および

(b) 1 個の ^{11}C で放射標識された $C_1 - 6$ アルキル基

から選択される 1 個の置換基で置換され、さらに

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基で置換されてい
 てもよい $C_1 - 6$ アルキル基、

(d) $C_3 - 8$ シクロアルキル基、

10

20

30

40

50

(e) テトラヒドロピラニル基、および

(f) テトラヒドロフリル基

から選択される 1 個の置換基で置換されたアミノ基である、請求項 5 記載の化合物またはその塩。

【請求項 8】

R^1 が、1 個の ^{18}F でそれぞれ置換された、アゼチジニル基もしくはピロリジニル基である、請求項 6 記載の化合物またはその塩。

【請求項 9】

R^1 が、1 個の ^{18}F でそれぞれ置換された、アゼチジニル基もしくはピロリジニル基であり；

R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、または

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル基、および

(c) C_{3-8} シクロアルキル基

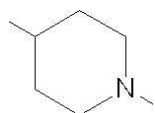
から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基もしくはチアゾリル基

であり；

X^1 が、CH または N であり；かつ

環 A が、

【化 6】



である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 10】

(3- ^{18}F]フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メタノンまたはその塩。

【請求項 11】

(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3- ^{18}F]フルオロアゼチジン-1-イル)メタノンまたはその塩。

【請求項 12】

(1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3- ^{18}F]フルオロアゼチジン-1-イル)メタノンまたはその塩。

【請求項 13】

哺乳類中のコレステロール 24 ヒドロキシラーゼを定量的に画像化する方法であって、そのような画像化を必要とする哺乳類に、有効量の請求項 1 の化合物又はその塩を投与することと、陽電子放出断層撮影を使用して当該哺乳類中のコレステロール 24 ヒドロキシラーゼを定量化するのに有用な画像を得ることを含む方法。

【請求項 14】

哺乳類の脳内のコレステロール 24 ヒドロキシラーゼを定量的に画像化する方法であって、そのような画像化を必要とする哺乳類に、有効量の請求項 1 の化合物又はその塩を投与することと、陽電子放出断層撮影を使用して当該哺乳類の脳内のコレステロール 24 ヒドロキシラーゼを定量化するのに有用な画像を得ることを含む方法。

【請求項 15】

哺乳類の脳内のコレステロール 24 ヒドロキシラーゼ機能障害に関連する癲癇又は神経変性疾患を画像診断する方法であって、そのような画像診断を必要とする哺乳類に、有効量の請求項 1 の化合物又はその塩を投与することと、陽電子断層撮影法を使用して当該哺乳類の脳内のコレステロール 24 ヒドロキシラーゼを定量化するのに有用な画像を得ることを含む方法。

10

20

30

40

50

【請求項 16】

神経変性疾患が、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病または多発性硬化症である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

被験化合物またはその塩により哺乳類の組織中のコレステロール 24 ヒドロキシラーゼの占有率を定量化する方法であって、そのような哺乳類の組織を有効量の請求項 1 の化合物又はその塩と接触させることと、当該組織を被験化合物またはその塩と接触させることと、陽電子断層撮影法を使用してコレステロール 24 ヒドロキシラーゼを定量化することを含む方法。

【請求項 18】

請求項 1 の化合物又はその塩を含む組成物。

【請求項 19】

インビトロ又はインビボにおいて、組織、細胞又は宿主を画像化するための、請求項 1 の化合物又はその塩の使用。

【請求項 20】

組織、細胞又は宿主を画像化する方法であって、請求項 1 の化合物又はその塩を、組織、細胞又は宿主と接触させるか、組織、細胞又は宿主に投与することと、PET 画像化システムで当該組織、細胞又は宿主を画像化することを含む方法。

【請求項 21】

コレステロール 24 ヒドロキシラーゼの定量的画像化のために使用する請求項 1 の化合物又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般的に、新規な放射標識された化合物、及びコレステロール 24 ヒドロキシラーゼ（本明細書中「CH₂₄H」と略記する場合がある）酵素におけるCH₂₄H酵素リガンドの結合占有率を決定するための、または画像診断のための放射性トレーサとしてのそれらの用途に関する。

【0002】

（発明の背景）

非侵襲性核画像化技術は、実験動物、正常なヒト及び患者を含む種々の生きている対象の生理学及び生化学に関する基本的情報及び診断情報を得るために使用することができる。これらの技術は、そのような生きている対象に投与された放射性トレーサから放射される放射線を検出することができる、精巧な画像処理機器の使用に依存している。得られた情報は、時間の関数として放射性トレーサの分布を明らかにする平面状の断層画像を得るために再構築することができる。適切に設計された放射性トレーサを使用することにより、対象の構造、機能及び最も重要なこととして、生理学的及び生化学的な情報を含む画像を得ることができる。この情報の多くは、他の手段で得ることはできない。これらの研究で使用される放射性トレーサは、対象の生理学又は生化学、あるいは種々の疾患又は薬物の対象の生理学又は生化学に対する効果に関する特定の情報の測定を可能にする、インビボで規定された挙動を示すように設計される。現在、放射性トレーサは、心機能、心筋血流、肺血灌流、肝機能、脳血流、腫瘍イメージング、局所脳グルコース及び酸素代謝のようなものに関する有用な情報を得るために、利用することができる。

【0003】

化合物を、陽電子又はγ線放射性核種で標識することができる。画像化のために、最も一般的に使用される陽電子放射性（PET）核種は、¹¹C、¹⁸F、¹⁵O及び¹³Nであり、これらは全て、加速器で製造され、それぞれ、20分、110分、2分及び10分の半減期を持つ。これらの核種の半減期は非常に短いので、加速器を有する研究機関のそれらの製造現場あるいは非常に近い所での使用のみが可能であるため、それらの使用は限られている。数種のγ線を放射する放射性トレーサが入手可能であり、これらは、米国

10

20

30

40

50

の実質的にどんな病院でも及び世界中のほとんどの病院で使用することができる。これらの中で最も広く使用されているものは、 ^{99m}Tc 、 ^{201}Tl 及び ^{123}I である。

【0004】

この20年で、核医学研究の最も活発な領域の1つが、受容体画像化放射性トレーサの開発である。これらのトレーサは、高い親和性及び特異性で、選択的受容体及び神経性受容体に結合する。成功例として、以下の受容体系、エストロゲン、ムスカリン作用薬、セロトニン、ドーパミン、アヘン剤、神経ペプチド-Y、カンナビノイド-1 及びニューロキニン-1 を画像化するための放射性トレーサが挙げられる。

【0005】

アルツハイマー病は、アミロイドβタンパク(Aβ)の沈着、神経細胞内におけるリン酸化タウの蓄積(神経原線維変化)、および神経細胞死を特徴とする進行性の神経変性疾患である。近年、高齢化が進みアルツハイマー患者数が増加する一方で、効果的な治療法は未だ開発されていない。現在医療現場で使われているアルツハイマー病治療薬は、アセチルコリンエステラーゼ(AChE)阻害剤が主流である。しかし、AChE阻害剤は、一定の有用性が確かめられているものの、低下したアセチルコリンの補充を目的としたものであるため、AChE阻害剤による治療は対症療法に過ぎない。このことから、一刻も早く根本治療法および予防薬の開発をすることが強く望まれている。

【0006】

このような中、コレステロール代謝を司るアポリポタンパク質E(ApoE)の対立遺伝子ε4をもつことが、強力なアルツハイマー病の危険因子であることが明らかになった(サイエンス(Science)、261巻、921-923項、1993年)。この発見以降も、コレステロール代謝を制御するタンパク質の発現を担う複数の遺伝子多型とアルツハイマー病発症頻度との相関が示され、コレステロール代謝とアルツハイマー病との関連が示唆されている(ニューロバイオロジー オブ エイジング(Neurobiol. Aging)、24巻、421-426項、2003年、モレキュラーサイキアトリー(Mol. Psychiatry)、8巻、635-638項、2003年)。さらに、脳において特異的に発現しているコレステロール酸化酵素であるCyp46(「コレステロール24ヒドロキシラーゼ(CH24H)」と同義)の遺伝子における多型がアルツハイマー病の危険因子であることが報告された(ニューロサイエンス レターズ(Neuropsychiatr. Lett.)、328巻、9-12頁、2002年)。また、Cyp46(CH24H)は、アルツハイマー患者の沈着アミロイド付近に発現していること(ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー(J. Biol. Chem.)、279巻、34674-34681頁、2004年)、その代謝産物である24S-ヒドロキシコレステロール(24-HC)がアルツハイマー患者の脳脊髄液(CSF)中で増加していること(ニューロサイエンス レターズ(Neuropsychiatr. Lett.)、324巻、83-85頁、2002年、ニューロサイエンス レターズ(Neuropsychiatr. Lett.)、397巻、83-87頁、2006年)、24-HCがヒト神経芽細胞株であるSH-SY5Y細胞における細胞死を誘発すること(ブレイン リサーチ(Brain Res.)、818巻、171-175頁、1999年)、ならびに24-HCを側脳質に注入したラットは、アルツハイマー病患者に見られる短期記憶障害を示し、24-HCによる海馬神経の傷害が示唆されている(ニューロサイエンス(Neuropsychiatr. Lett.)、164巻、398-403頁、2009年)。これらの知見は、Cyp46(CH24H)が、アルツハイマー病の病態に深く関与していることを示唆している。従って、Cyp46(CH24H)の活性を阻害する化合物(即ち、Cyp46(CH24H)阻害薬)は、脳内24-HCを低下させることにより、アルツハイマー病で見られる、神経細胞死、Aβ増加、脳内炎症などを抑制し、症状改善のみならず進展抑制作用を有する治療薬または予防薬として有望である。また、既にアルツハイマー病治療薬として臨床応用されているAChE阻害剤は、Aβによって引き起こされるマウスにおける記憶障害に対して改善効果を示すこと(ブリティッシュ ジャーナル オブ ファーマコロジー(British Journal of Pharmacology)、149巻、998-10

10

20

30

40

50

12頁、2006年)が報告されており、従って、Cyp46 (CH24H) 阻害薬は、アルツハイマー病の新たな治療薬または予防薬として有望である。

【0007】

またアルツハイマー病の前段階の概念として、軽度認知障害が提唱されており、この障害を有する人の約半数は将来的にアルツハイマー病へ進行すると言われている。最近、アルツハイマー病患者だけでなく、軽度認知障害患者のCSFにおいても24-HCが増加していること(ニューロサイエンス レターズ (Neurosci. Lett.)、397巻、83-87頁、2006年)が報告されている。この知見は、Cyp46 (CH24H) が軽度認知障害の病態に関与することを示唆しており、従って、Cyp46 (CH24H) 阻害薬は、アルツハイマー病の新たな治療薬またはアルツハイマー病への進行の予防薬として有望である。

10

【0008】

加えて近年、中枢神経系の脱髄疾患の一つである多発性硬化症のモデル動物である自己免疫性脳脊髄炎モデルにおいて、症状の発現に先立ち血中24-HCが増加すること(ジャーナル オブ ニューロサイエンス リサーチ (J. Neurosci. Res.)、85巻、1499-1505頁、2007年)が報告されている。また、多発性硬化症は、60歳以上の老人に発病することは稀であり30歳前後の若年成年に発病することが多いが、21-50歳の多発性硬化症患者において血中24-HCが増加していること(ニューロサイエンス レターズ (Neurosci. Lett.)、331巻、163-166頁、2002年)も報告されている。これらの知見はCyp46 (CH24H) が多発性硬化症の病態に関与していることを示唆しており、従って、Cyp46 (CH24H) 阻害薬は、多発性硬化症の新たな治療薬または予防薬として有望である。

20

【0009】

さらに、外傷性脳損傷 (traumatic brain injury、本明細書ではTBIとも称される) は、個人の健康に極めて有害な影響を及ぼす状態であり、現在のところ有効な治療法はない。TBIにおける組織損傷に続く修復過程においては、神経細胞膜の再構築およびグリア細胞の増殖に伴う脳内コレステロールの分配が活性化すること(プロシーディング オブ ナショナル アカデミー オブ サイエンス (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、102巻、8333-8338頁、2005年)が示唆されている。また、ラットTBIモデルにおいては、外傷後にCyp46 (CH24H) の発現増強(ジャーナル オブ ニューロトラウマ (J. Neurotrauma)、25巻、1087-1098頁、2008年)が報告されている。さらに、24-HCが神経細胞に対する傷害性を有すること(ブレイン リサーチ (Brain Res.)、818巻、171-175頁、1999年)も報告されており、従って、Cyp46 (CH24H) 阻害薬は、TBIの新たな治療薬または予防薬として有望である。

30

【0010】

一方、神経変性疾患における24-HCの病理学的意義として、神経細胞における炎症惹起性遺伝子発現の増強作用(ニューロレポート (NeuroReport)、16巻、909-913頁、2005年)が報告されている。また、グリア細胞の活性化を伴う脳内炎症反応は神経変性疾患に特徴的な病理学的変化であること(グリア (Glia)、50巻、427-434頁、2005年)が示唆されている。近年においては、ハンチントン病、パーキンソン病および筋萎縮性側索硬化症等の神経変性疾患に対しても、脳内炎症の抑制による治療の有効性(モレキュラー ニューロディジェネレーション (Mol. Neurodegeneration)、4巻、47-59頁、2009年)が報告されている。また、最近では、24-HCが、N-メチル-D-アスパルテート (NMDA) 受容体の内在性活性化因子であると示唆されており、この受容体の過剰活性化は、グルタミン酸毒性に重要な役割を果たすと考えられている(ジャーナル オブ ニューロサイエンス (J. Neurosci.)、33巻、17290-17300頁、2013年)。従って、Cyp46 (CH24H) 阻害による、脳内炎症抑制および/またはグルタミン酸伝達を調節するメカニズムを伴った、24-HCの薬理的低下は、ハンチントン病、

40

50

パーキンソン病、脳梗塞、緑内障、筋萎縮性側索硬化症、癲癇症候群等の神経疾患に対する新たな治療薬または予防薬として有望である。

【0011】

緑内障は、失明の最も多い原因であり、大きな社会問題として考えられているが、その多くを占める正常眼圧型の視野狭窄に有効な治療法はない。近年、血中24-HCの高値を伴うCyp46 (CH24H) の遺伝子多型が緑内障の発症リスクと関連すること (インヴェスティゲイティブ オブサルモロジー アンド ヴィジュアル サイエンス (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.)、50巻、5712-5717頁、2009年) が報告されており、Cyp46 (CH24H) 阻害薬は緑内障治療薬または予防薬として有望である。

10

【0012】

痙攣は、脳内の神経細胞の異常な電氣的興奮に伴い発作的に起こる疾患である。痙攣はアルツハイマー病の特徴的な臨床所見の一つであり [非特許文献19: エpilepsia (Epilepsia)、47巻、867-872頁、2006年]、また、癲癇とアルツハイマー病の発症との関連も指摘されている (Epilepsia (Epilepsia)、52巻補遺1、39-46頁、2011年)。Aβ過剰発現によるアルツハイマー病モデルの一種であるAPP/PS1ダブルトランスジェニックマウスにおいても、痙攣が高頻度に発生すること (ジャーナル オブ ニューロサイエンス (J. Neurosci.)、29巻、3453-3462頁、2012年) が報告されている。さらに、癲癇モデルの一種であるカイニン酸傷害ラットモデルにおいて海馬アストロサイトがCyp46 (CH24H) の発現誘導することから、本酵素と癲癇病態との関連が指摘されている (ジャーナル オブ ニューロロジー (J. Neurol.)、65巻、652-663、2006年)。痙攣治療薬であるカルバマゼピンは、マウス癲癇性痙攣モデルにおけるY迷路試験で短期記憶改善作用を示すこと (ジャーナル オブ ニューロロジー ニューロサージャリーサイキアトリー (J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry)、48巻、459-468頁、1985年) が報告されており、癲癇症状を示すモデル動物において、短期記憶改善作用を示すCH24H阻害薬は、痙攣または癲癇等に対する新たな治療薬または予防薬として有望である。

20

【0013】

統合失調症は、幻覚や妄想、興奮などをはじめ、躁鬱様症状といった多様な精神症状を呈するため、様々な角度からその治療薬の開発が行われている。近年、統合失調症においてみられる神経活動の異常に、コレステロール代謝の変化が関与することが指摘されている (ジャーナル オブ サイキアトリー ニューロサイエンス (J. Psychiatry Neurosci.)、36巻、47-55頁、2011)。また、酸化ストレスのような細胞傷害性因子も統合失調症の病態に寄与することから、24-HCによる神経細胞毒性が症状の悪化に関与する可能性がある (サイコニューロエンドクリノロジー (Psychoneuroendocrinology)、28巻、83-96頁、2003年)。従って、脳内において、コレステロールから24-HCへの代謝を阻害するCyp46 (CH24H) 阻害薬は、統合失調症治療薬または予防薬として有望である。

30

【0014】

線条体 (尾状核 (caudate)、被殻) は、淡蒼球、脳幹及び小脳と比較して、霊長類におけるCH24Hタンパク質発現レベルが高い脳領域であると報告されている (Neurosci Bull. , 26巻、197-204頁、2010年)。

40

パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病などの神経変性疾患は、線条体の機能不全と関連する (Neuroimaging Clin. N. Am. , 22巻、57-65頁、2012; Can. J. Neurol. Sci. 13巻、546-558頁、1986年; Acta. Neurol. Scand. Suppl. , 51巻、139-150頁、1972年; Ann. Neurol. , 74巻、20-38頁、2013年)。鬱病、統合失調症、不安障害などの精神障害、及び癲癇、虚血、脳卒中などの他の神経障害もこれらの領域と関連する (Dis. Ne

50

rv. Syst., 33巻, 711-719頁, 1972年; Dev. Cogn. Neurosci., 8巻, 65-76頁, 2014年; PLoS. One., 8巻, e69905頁, 2013年)。

【0015】

病理学的条件下、CH24Hのグリア誘導が、アルツハイマー病及び外傷性脳損傷におけるCH24H特異的抗体を用いた免疫組織化学により検出された(J. Biol. Chem., 279巻, 34674-34681頁, 2004年; Neurosci. Lett., 314巻, 45-48頁, 2001年); Histochem. Cell Biol., 134巻, 159-169頁, 2010巻)。これらの研究は、組織学やトモグラフィーのような方法論によるCH24Hのオンサイト検出の重要性を示す。実験的にカイナイト(kainite)により誘導される興奮毒性はまた、アストロサイトにおけるその発現を24-HCレベルの上昇と並行して誘導した(J. Neuropathol. Exp. Neurol., 65巻, 652-663頁, 2006年)。CH24Hのグリア発現は、ニューロン発現とは対照的に病理学的応答であると考えられる(Brain Res., 818巻, 171-175頁, 1999年)。従って、CH24Hは、グリア活性化を伴う脳の疾患、例えば、癲癇、緑内障、多発性硬化症、神経因性疼痛、外傷性脳損傷、脊髄損傷、偏頭痛、脳卒中、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症などに関与する可能性があり、CH24H発現の変化を検出することは、組織学的、放射線学的又は生化学的分析のような手段によってこれら疾患に対する診断的適用をもたらす可能性がある。

【0016】

PET(陽電子放出断層撮影)放射性トレーサ及び画像化技術は、CH24H阻害剤の臨床評価及び用量選択、並びに癲癇、神経変性疾患(例、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、緑内障など)、統合失調症等のCH24Hに関連する任意の疾患についての画像診断に、有力な方法を提供しうる。したがって、本発明は、放射標識されたCH24H阻害剤に関するものであり、インビトロ及びインビボの両方で、探索目的での画像化や画像診断、及び放射標識されたCH24H阻害剤と放射標識されていないCH24H阻害剤とを用いる競合研究に有用である。

【0017】

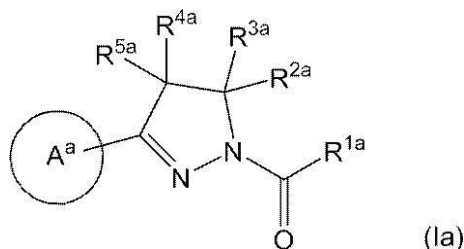
CH24H阻害剤として、以下の化合物が知られている。

【0018】

特許文献1には、以下の化合物が記載されている。

【0019】

【化1】



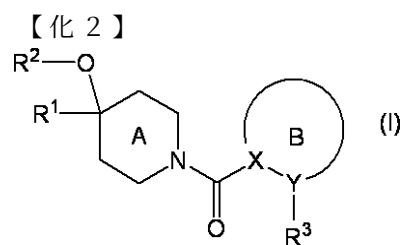
【0020】

(式中の各記号は文献で定義された通りである。)

【0021】

特許文献2には、以下の化合物が記載されている。

【0022】



【 0 0 2 3 】

(式中の各記号は文献で定義された通りである。)

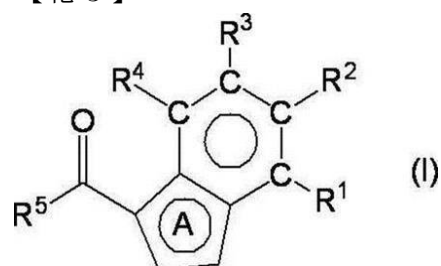
【 0 0 2 4 】

10

特許文献 3 には、以下の化合物が記載されている。

【 0 0 2 5 】

【化 3】



20

【 0 0 2 6 】

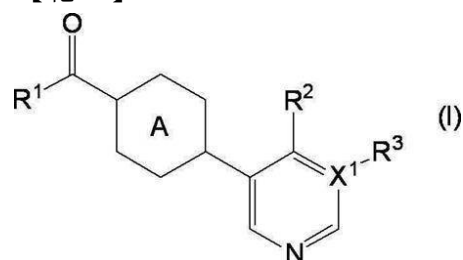
(式中の各記号は文献で定義された通りである。)

【 0 0 2 7 】

特許文献 4 には、以下の化合物が記載されている。

【 0 0 2 8 】

【化 4】



30

【 0 0 2 9 】

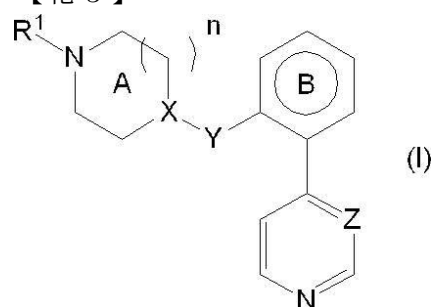
(式中の各記号は文献で定義された通りである。)

【 0 0 3 0 】

特許文献 5 には、以下の化合物が記載されている。

【 0 0 3 1 】

【化 5】



40

【 0 0 3 2 】

(式中の各記号は文献で定義された通りである。)

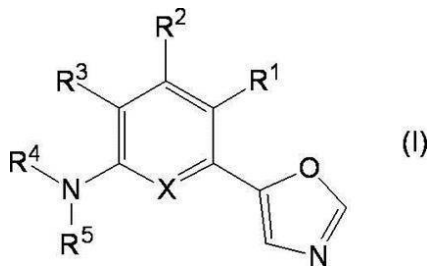
【 0 0 3 3 】

50

特許文献 6 には、以下の化合物が記載されている。

【0034】

【化 6】



10

【0035】

(式中の各記号は文献で定義された通りである。)

【0036】

本発明の放射標識された化合物が PET トレーサとして有用であることが、いずれの文献にも記載も示唆もされていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0037】

【特許文献 1】 WO 2010 / 110400 A 1

【特許文献 2】 WO 2013 / 054822 A 1

20

【特許文献 3】 WO 2014 / 061676 A 1

【特許文献 4】 WO 2014 / 092100 A 1

【特許文献 5】 WO 2014 / 163161 A 1

【特許文献 6】 WO 2014 / 163162 A 1

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0038】

本発明は、哺乳類中の CH₂4H を定量的に画像化する放射性トレーサとして有用な、新規な放射標識された化合物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

30

【0039】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を行い、以下に述べる式 (I) で表される化合物が、哺乳類中の CH₂4H を定量的に画像化する放射性トレーサとして有用であることを見出した。これらの知見に基づく本発明者らによる更なる研究により、本発明を完成するに至った。

【0040】

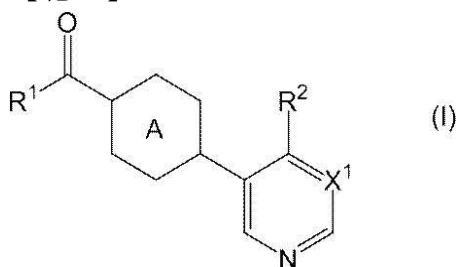
すなわち、本発明は以下の通りである。

[1] 式 (I) :

【0041】

【化 7】

40



【0042】

[式中、

R¹ は、

50

(1) 1 ないし 3 個の放射標識されたハロゲン原子で置換された 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基、または

(2)(a) 1 ないし 3 個の放射標識されたハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、および

(b) 放射標識された C_{1-6} アルキル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換され、さらに

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(e) C_{3-8} シクロアルキル基、および

(f) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基

から選択される置換基で置換されていてもよいアミノ基を示し；

R^2 は、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または

(2)(a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル基、および

(c) C_{3-8} シクロアルキル基

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基

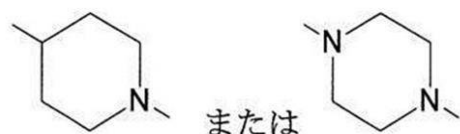
を示し；

X^1 は、CH または N を示し；

環 A は、

【0043】

【化8】



【0044】

を示す。]

で表される化合物またはその塩（本明細書中、化合物（1）という）。

【0045】

[2] R^1 が、

(1) 1 個の放射標識されたハロゲン原子で置換された 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基、または

(2)(a) 1 個の放射標識されたハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、および

(b) 放射標識された C_{1-6} アルキル基

から選択される 1 個の置換基で置換され、さらに

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(d) C_{3-8} シクロアルキル基、および

(e) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基

から選択される 1 個の置換基で置換されたアミノ基

である、上記 [1] 記載の化合物またはその塩。

【0046】

[3] R^1 が、1 個の放射標識されたハロゲン原子で置換された 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基である、上記 [1] または [2] 記載の化合物またはその塩。

【0047】

[4] R^1 が、

10

20

30

40

50

- (1) 1 ないし 3 個の放射標識されたハロゲン原子でそれぞれ置換された、アゼチジニル基もしくはピロリジニル基、または
 (2) (a) 1 ないし 3 個の放射標識されたハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、および

(b) 放射標識された C_{1-6} アルキル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換され、さらに

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(e) C_{3-8} シクロアルキル基、

(f) テトラヒドロピラニル基、および

(g) テトラヒドロフリル基

から選択される置換基で置換されていてもよいアミノ基であり；

R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、または

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル基、および

(c) C_{3-8} シクロアルキル基

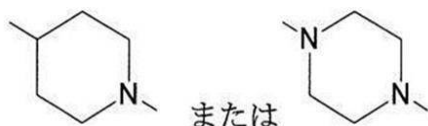
から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基もしくはチアゾリル基であり；

X^1 が、CH または N であり；かつ

環 A が、

【0048】

【化9】



30

【0049】

である、上記 [1] ~ [3] のいずれかの化合物またはその塩。

【0050】

[5] R^1 が、

(1) 1 個の放射標識されたハロゲン原子でそれぞれ置換された、アゼチジニル基もしくはピロリジニル基、または

(2) (a) 1 個の放射標識されたハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、および

(b) 放射標識された C_{1-6} アルキル基

から選択される 1 個の置換基で置換され、さらに

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(d) C_{3-8} シクロアルキル基、

(e) テトラヒドロピラニル基、および

(f) テトラヒドロフリル基

から選択される 1 個の置換基で置換されたアミノ基であり；

R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、または

(2) (a) ハロゲン原子、

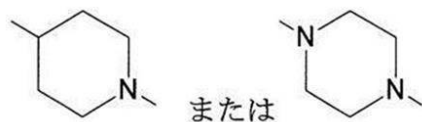
(b) C_{1-6} アルキル基、および

50

(c) $C_3 - 8$ シクロアルキル基
 から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基
 しくはチアゾリル基
 であり；
 X^1 が、CH または N であり；かつ
 環 A が、

【0051】

【化10】



10

【0052】

である、上記 [1] ~ [4] のいずれかの化合物またはその塩。

【0053】

[6] R^1 が、1 個の放射標識されたハロゲン原子でそれぞれ置換された、アゼチジニル基もしくはピロリジニル基であり；

R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、または

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) $C_1 - 6$ アルキル基、および

(c) $C_3 - 8$ シクロアルキル基

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基
 しくはチアゾリル基

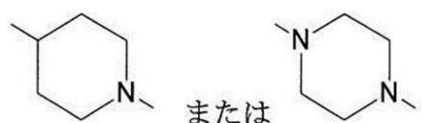
であり；

X^1 が、CH または N であり；かつ

環 A が、

【0054】

【化11】



30

【0055】

である、上記 [1] ~ [6] のいずれかの化合物またはその塩。

【0056】

[7] R^1 が、

(1) 1 個の ^{18}F でそれぞれ置換された、アゼチジニル基もしくはピロリジニル基、または

(2) (a) 1 個の ^{18}F で置換された $C_1 - 6$ アルキル基、および

(b) 1 個の ^{11}C で放射標識された $C_1 - 6$ アルキル基

から選択される 1 個の置換基で置換され、さらに

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基で置換されてい
 てもよい $C_1 - 6$ アルキル基、

(d) $C_3 - 8$ シクロアルキル基、

(e) テトラヒドロピラニル基、および

(f) テトラヒドロフリル基

から選択される 1 個の置換基で置換されたアミノ基

である、上記 [5] の化合物またはその塩。

【0057】

40

50

〔 8 〕 R^1 が、 1 個の ^{18}F でそれぞれ置換された、アゼチジニル基もしくはピロリジニル基である、上記〔 6 〕の化合物またはその塩。

【 0 0 5 8 】

〔 9 〕 R^1 が、 1 個の ^{18}F でそれぞれ置換された、アゼチジニル基もしくはピロリジニル基であり；

R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、または

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル基、および

(c) C_{3-8} シクロアルキル基

10

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基もしくはチアゾリル基

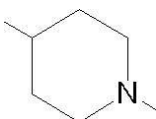
であり；

X^1 が、CH または N であり；かつ

環 A が、

【 0 0 5 9 】

【 化 1 2 】



20

【 0 0 6 0 】

である、上記〔 1 〕～〔 8 〕のいずれかの化合物またはその塩。

【 0 0 6 1 】

〔 9 ' 〕 環 A が、

【 0 0 6 2 】

【 化 1 3 】



30

【 0 0 6 3 】

である、上記〔 1 〕～〔 9 〕のいずれかの化合物またはその塩。

【 0 0 6 4 】

〔 1 0 ' 〕 (3- ^{18}F フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メタノンまたはその塩、

(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3- ^{18}F フルオロアゼチジン-1-イル)メタノンまたはその塩、または

(1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3- ^{18}F フルオロアゼチジン-1-イル)メタノンまたはその塩。

〔 1 0 〕 (3- ^{18}F フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メタノンまたはその塩。

40

〔 1 1 〕 (1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3- ^{18}F フルオロアゼチジン-1-イル)メタノンまたはその塩。

〔 1 2 〕 (1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3- ^{18}F フルオロアゼチジン-1-イル)メタノンまたはその塩。

【 0 0 6 5 】

〔 1 3 〕 哺乳類中のコレステロール 2 4 ヒドロキシラーゼを定量的に画像化する方法であって、そのような画像化を必要とする哺乳類に、有効量の上記〔 1 〕～〔 1 2 〕のいずれかの化合物又はその塩を投与することと、陽電子放出断層撮影を使用して当該哺乳類中のコレステロール 2 4 ヒドロキシラーゼを定量化するのに有用な画像を得ることを含む方法。

50

【0066】

【14】 哺乳類の脳内のコレステロール24ヒドロキシラーゼを定量的に画像化する方法であって、そのような画像化を必要とする哺乳類に、有効量の上記【1】～【12】のいずれかの化合物又はその塩を投与することと、陽電子放出断層撮影を使用して当該哺乳類の脳内のコレステロール24ヒドロキシラーゼを定量化するのに有用な画像を得ることを含む方法。

【0067】

【15】 哺乳類の脳内のコレステロール24ヒドロキシラーゼ機能障害に関連する癲癇又は神経変性疾患を画像診断する方法であって、そのような画像診断を必要とする哺乳類に、有効量の上記【1】～【12】のいずれかの化合物又はその塩を投与することと、陽電子断層撮影法を使用して当該哺乳類の脳内のコレステロール24ヒドロキシラーゼを定量化するのに有用な画像を得ることを含む方法。

10

【0068】

【16】 神経変性疾患が、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病または多発性硬化症である、上記【15】に記載の方法。

【0069】

【17】 被験化合物またはその塩により哺乳類の組織中のコレステロール24ヒドロキシラーゼの占有率を定量化する方法であって、そのような哺乳類の組織を有効量の上記【1】～【12】のいずれかの化合物又はその塩と接触させることと、当該組織を被験化合物またはその塩と接触させることと、陽電子断層撮影法を使用してコレステロール24ヒドロキシラーゼを定量化することを含む方法。

20

【0070】

【18】 上記【1】～【12】のいずれかの化合物又はその塩を含む組成物。

【0071】

【19】 インビトロ又はインビボにおいて、組織、細胞又は宿主を画像化するための、上記【1】～【12】のいずれかの化合物又はその塩の使用。

【0072】

【20】 組織、細胞又は宿主を画像化する方法であって、上記【1】～【12】のいずれかの化合物又はその塩を、組織、細胞又は宿主と接触させるか、組織、細胞又は宿主に投与することと、PET画像化システムで当該組織、細胞又は宿主を画像化することを含む方法。

30

【0073】

【21】 コレステロール24ヒドロキシラーゼの定量的画像化のために使用する上記【1】～【12】のいずれかの化合物又はその塩。

【発明の効果】

【0074】

本発明によれば、哺乳類中のCH₂₄Hを定量的に画像化する放射性トレーサとして有用な、新規な放射標識された化合物を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【0075】

40

【図1】図1は、実施例1の局所的な脳への取り込みについての時間放射能曲線（TAC）を示す。

【図2】図2は、実施例2の局所的な脳への取り込みについての時間放射能曲線（TAC）を示す。

【0076】

（発明の詳細な説明）

以下、発明を詳細に説明する。

【0077】

以下、本明細書中で用いられる各置換基の定義について詳述する。特記しない限り各置換基は以下の定義を有する。

50

本明細書中、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

本明細書中、「 $C_1 - 6$ アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい $C_1 - 6$ アルキル基が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、2, 2-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルが挙げられる。

10

本明細書中、「 $C_2 - 6$ アルケニル基」としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニルが挙げられる。

20

本明細書中、「 $C_2 - 6$ アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_3 - 10$ シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビスクロ[2. 2. 2]オクチル、ビスクロ[3. 2. 1]オクチル、アダマンチルが挙げられる。

30

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい $C_3 - 10$ シクロアルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい $C_3 - 10$ シクロアルキル基が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、2, 2-ジフルオロシクロプロピル、2, 3-ジフルオロシクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_3 - 10$ シクロアルケニル基」としては、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_6 - 14$ アリール基」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリルが挙げられる。

40

本明細書中、「 $C_7 - 16$ アラルキル基」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、フェニルプロピルが挙げられる。

【0078】

本明細書中、「 $C_1 - 6$ アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基が挙げられる。具体例としては、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオ

50

ロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「C₃-₁₀シクロアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「C₁-₆アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁-₆アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁-₆アルキルチオ基が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「C₁-₆アルキル-カルボニル基」としては、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、3-メチルブタノイル、2-メチルブタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁-₆アルキル-カルボニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁-₆アルキル-カルボニル基が挙げられる。具体例としては、アセチル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルが挙げられる。

本明細書中、「C₁-₆アルコキシ-カルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「C₆-₁₄アリール-カルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルが挙げられる。

本明細書中、「C₇-₁₆アラルキル-カルボニル基」としては、例えば、フェニルアセチル、フェニルプロピオニルが挙げられる。

本明細書中、「5ないし14員芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイルが挙げられる。

本明細書中、「3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、モルホリニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「モノ-またはジ-C₁-₆アルキル-カルバモイル基」としては、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「モノ-またはジ-C₇-₁₆アラルキル-カルバモイル基」としては、例えば、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「C₁-₆アルキルスルホニル基」としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁-₆アルキルスルホニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁-₆アルキルスルホニル基が挙げられる。具体例としては、メチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4, 4, 4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルが挙げられる。

10

20

30

40

50

本明細書中、「 C_{6-14} アリールスルホニル基」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルが挙げられる。

【0079】

本明細書中、「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル(SH)基、置換されていてもよいシリル基が挙げられる。

本明細書中、「炭化水素基」(「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」を含む)として、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基が挙げられる。

【0080】

本明細書中、「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、下記の置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基が挙げられる。

[置換基群A]

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキソ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (7) C_{6-14} アリールオキシ基 (例、フェノキシ、ナフトキシ)、
- (8) C_{7-16} アラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ)、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基 (例、ピリジルオキシ)、
- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基 (例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ)、
- (11) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基 (例、アセトキシ、プロパノイルオキシ)、
- (12) C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ基 (例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシ)、
- (13) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ基 (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ)、
- (14) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基 (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ)、
- (15) C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ基 (例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ)、
- (16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、ニコチノイルオキシ)、
- (17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ)、
- (18) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基 (例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、
- (19) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基 (例、フェニルスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ)、
- (20) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、
- (21) 5ないし14員芳香族複素環基、
- (22) 3ないし14員非芳香族複素環基、
- (23) ホルミル基、

10

20

30

40

50

- (24) カルボキシ基、
 (25) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
 (26) C_{6-14} アリール-カルボニル基、
 (27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、
 (28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、
 (29) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
 (30) C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル）、
 (31) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）、
 (32) カルバモイル基、
 (33) チオカルバモイル基、
 (34) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
 (35) C_{6-14} アリール-カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、
 (36) 5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル）、
 (37) 3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基（例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル）、
 (38) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、
 (39) C_{6-14} アリールスルホニル基、
 (40) 5ないし14員芳香族複素環スルホニル基（例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル）、
 (41) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
 (42) C_{6-14} アリールスルフィニル基（例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル）、
 (43) 5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基（例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル）、
 (44) アミノ基、
 (45) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ）、
 (46) モノ-またはジ- C_{6-14} アリールアミノ基（例、フェニルアミノ）、
 (47) 5ないし14員芳香族複素環アミノ基（例、ピリジルアミノ）、
 (48) C_{7-16} アラルキルアミノ基（例、ベンジルアミノ）、
 (49) ホルミルアミノ基、
 (50) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ）、
 (51) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル-カルボニル) アミノ基（例、N-アセチル-N-メチルアミノ）、
 (52) C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基（例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ）、
 (53) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、
 (54) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニルアミノ基（例、ベンジルオキシカルボニルアミノ）、
 (55) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ）、
 (56) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基（例、フェニルスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ）、

10

20

30

40

50

- (57) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
(58) C_{2-6} アルケニル基、
(59) C_{2-6} アルキニル基、
(60) C_{3-10} シクロアルキル基、
(61) C_{3-10} シクロアルケニル基、及び
(62) C_{6-14} アリール基。

【0081】

「置換されていてもよい炭化水素基」における上記置換基の数は、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

本明細書中、「複素環基」（「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、(i)芳香族複素環基、(ii)非芳香族複素環基および(iii)7ないし10員複素架橋環基が挙げられる。

【0082】

本明細書中、「芳香族複素環基」（「5ないし14員芳香族複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環基が挙げられる。

該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルなどの5ないし6員単環式芳香族複素環基；

ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト[2, 3-b]チエニル、フェノキサチイニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルなどの8ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環基が挙げられる。

【0083】

本明細書中、「非芳香族複素環基」（「3ないし14員非芳香族複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する3ないし14員（好ましくは4ないし10員）の非芳香族複素環基が挙げられる。

該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ペペリジニル、ペペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモル

10

20

30

40

50

ホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゼピニル、オキセパニル、アゾカニル、ジアゾカニルなどの3ないし8員単環式非芳香族複素環基；

ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、ジヒドロナフト〔2，3－b〕チエニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、4H－キノリジニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロチエノ〔2，3－c〕ピリジニル、テトラヒドロベンゾアゼピニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ－β－カルボリニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキサントニル、オクタヒドロイソキノリルなどの9ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）非芳香族複素環基が挙げられる。

10

【0084】

本明細書中、「7ないし10員複素架橋環基」の好適な例としては、キヌクリジニル、7－アザピシクロ〔2.2.1〕ヘプタニルが挙げられる。

本明細書中、「含窒素複素環基」としては、「複素環基」のうち、環構成原子として少なくとも1個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、前記した置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい複素環基が挙げられる。

20

「置換されていてもよい複素環基」における置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0085】

本明細書中、「アシル基」としては、例えば、「ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁－6アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁－6アルキル基、C₂－6アルケニル基、C₃－10シクロアルキル基、C₃－10シクロアルケニル基、C₆－14アリール基、C₇－16アラルキル基、5ないし14員芳香族複素環基および3ないし14員非芳香族複素環基から選ばれる1または2個の置換基」をそれぞれ有していてもよい、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルフィノ基、スルホ基、スルファモイル基、ホスホノ基が挙げられる。

30

また、「アシル基」としては、炭化水素－スルホニル基、複素環－スルホニル基、炭化水素－スルフィニル基、複素環－スルフィニル基も挙げられる。

ここで、炭化水素－スルホニル基とは、炭化水素基が結合したスルホニル基を、複素環－スルホニル基とは、複素環基が結合したスルホニル基を、炭化水素－スルフィニル基とは、炭化水素基が結合したスルフィニル基を、複素環－スルフィニル基とは、複素環基が結合したスルフィニル基を、それぞれ意味する。

「アシル基」の好適な例としては、ホルミル基、カルボキシ基、C₁－6アルキル－カルボニル基、C₂－6アルケニル－カルボニル基（例、クロトノイル）、C₃－10シクロアルキル－カルボニル基（例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル）、C₃－10シクロアルケニル－カルボニル基（例、2－シクロヘキセンカルボニル）、C₆－14アリール－カルボニル基、C₇－16アラルキル－カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、C₁－6アルコキシ－カルボニル基、C₆－14アリールオキシ－カルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）、C₇－16アラルキルオキシ－カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）、カルバモイル基、モノーまたはジ－C₁－6アルキル－カルバモイル基、モノーまたはジ－C₂－6アルケニル－カルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノーまたはジ－C₃－10シクロアルキル－カルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル）、モノーまたはジ－C₆－14アリール－カルバモ

40

50

イル基（例、フェニルカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、N-エチル-N-メチルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニル-チオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキル-チオカルバモイル基（例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル基（例、フェニルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-チオカルバモイル基（例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環チオカルバモイル基（例、ピリジルチオカルバモイル）、スルフィノ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル）、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{6-14} アリールスルホニル基、ホスホノ基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルホスホノ基（例、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ）が挙げられる。

10

【0086】

本明細書中、「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいアミノ基が挙げられる。

20

置換されていてもよいアミノ基の好適な例としては、アミノ基、モノーまたはジ-（ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル）アミノ基（例、メチルアミノ、トリフルオロメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ）、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニルアミノ基（例、ジアリルアミノ）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキルアミノ基（例、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリールアミノ基（例、フェニルアミノ）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルアミノ基（例、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ）、モノーまたはジ-（ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル）-カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基（例、ベンゾイルアミノ）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルボニルアミノ基（例、ベンジルカルボニルアミノ）、モノーまたはジ-5ないし14員芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ニコチノイルアミノ、イソニコチノイルアミノ）、モノーまたはジ-3ないし14員非芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ピペリジニルカルボニルアミノ）、モノーまたはジ- C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基（例、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、5ないし14員芳香族複素環アミノ基（例、ピリジルアミノ）、カルバモイルアミノ基、（モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル）アミノ基（例、メチルカルバモイルアミノ）、（モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル）アミノ基（例、ベンジルカルバモイルアミノ）、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ）、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基（例、フェニルスルホニルアミノ）、（ C_{1-6} アルキル）（ C_{1-6} アルキル-カルボニル）アミノ基（例、N-アセチル-N-メチルアミノ）、（ C_{1-6} アルキル）（ C_{6-14} アリール-カルボニル）アミノ基（例、N-ベンゾイル-N-メチルアミノ）が挙げられる。

30

40

【0087】

50

本明細書中、「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基およびモノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基から選ばれる 1 または 2 個の置換基」を有していてもよいカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいカルバモイル基の好適な例としては、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニル-カルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキル-カルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニル-カルバモイル基（例、アセチルカルバモイル、プロピオニルカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルボニル-カルバモイル基（例、ベンゾイルカルバモイル）、5 ないし 14 員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）が挙げられる。

【0088】

本明細書中、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基およびモノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基から選ばれる 1 または 2 個の置換基」を有していてもよいチオカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいチオカルバモイル基の好適な例としては、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル、N-エチル-N-メチルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニル-チオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキル-チオカルバモイル基（例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル基（例、フェニルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-チオカルバモイル基（例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニル-チオカルバモイル基（例、アセチルチオカルバモイル、プロピオニルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルボニル-チオカルバモイル基（例、ベンゾイルチオカルバモイル）、5 ないし 14 員芳香族複素環チオカルバモイル基（例、ピリジルチオカルバモイル）が挙げられる。

【0089】

本明細書中、「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カ

ルバモイル基およびモノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいスルファモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファモイル基の好適な例としては、スルファモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基（例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、N-エチル-N-メチルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニル-スルファモイル基（例、ジアリルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキル-スルファモイル基（例、シクロプロピルスルファモイル、シクロヘキシルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基（例、フェニルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-スルファモイル基（例、ベンジルスルファモイル、フェネチルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニル-スルファモイル基（例、アセチルスルファモイル、プロピオニルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルボニル-スルファモイル基（例、ベンゾイルスルファモイル）、5ないし14員芳香族複素環スルファモイル基（例、ピリジルスルファモイル）が挙げられる。

10

【0090】

本明細書中、「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる置換基」を有していてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

20

置換されていてもよいヒドロキシ基の好適な例としては、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基（例、アリルオキシ、2-ブテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ）、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ基（例、シクロヘキシルオキシ）、 C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフチルオキシ）、 C_{7-16} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ）、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ピバロイルオキシ）、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ基（例、ベンゾイルオキシ）、 C_{7-16} アラルキル-カルボニルオキシ基（例、ベンジルカルボニルオキシ）、5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ニコチノイルオキシ）、3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ペペリジニルカルボニルオキシ）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ基（例、tert-ブトキシカルボニルオキシ）、5ないし14員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、カルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ）、 C_{7-16} アラルキル-カルバモイルオキシ基（例、ベンジルカルバモイルオキシ）、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ）、 C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基（例、フェニルスルホニルオキシ）が挙げられる。

30

40

【0091】

本明細書中、「置換されていてもよいスルファニル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基および5ないし14員芳香族複素環基から選ばれる置換基」を有していてもよいスルファニル基、ハロゲン化されたスルファニル基が挙げられる。

50

置換されていてもよいスルファニル基の好適な例としては、スルファニル（ $-SH$ ）基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基（例、アリルチオ、2-ブテニルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ）、 C_{3-10} シクロアルキルチオ基（例、シクロヘキシルチオ）、 C_{6-14} アリールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオ）、 C_{7-16} アラルキルチオ基（例、ベンジルチオ、フェネチルチオ）、 C_{1-6} アルキル-カルボニルチオ基（例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ、ピバロイルチオ）、 C_{6-14} アリール-カルボニルチオ基（例、ベンゾイルチオ）、5ないし14員芳香族複素環チオ基（例、ピリジルチオ）、ハロゲン化チオ基（例、ペンタフルオロチオ）が挙げられる。

【0092】

本明細書中、「置換されていてもよいシリル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基および C_{7-16} アラルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基」を有していてもよいシリル基が挙げられる。

置換されていてもよいシリル基の好適な例としては、トリ- C_{1-6} アルキルシリル基（例、トリメチルシリル、tert-ブチル（ジメチル）シリル）が挙げられる。

【0093】

式(I)中の各記号を以下に説明する。

【0094】

R^1 は、

(1) 1ないし3個の放射標識されたハロゲン原子（例、 ^{18}F ）で置換された3ないし8員の単環式非芳香族複素環基（例、アゼチジニル、ピロリジニル）、または

(2)(a) 1ないし3個の放射標識されたハロゲン原子（例、 ^{18}F ）で置換された C_{1-6} アルキル基（例、エチル）、および

(b)放射標識された C_{1-6} アルキル基（例、 $^{11}CH_3-$ ）

から選択される置換基でモノまたはジ置換され、さらに

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、

(d) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、

(e) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および

(f) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環基（例、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル）

から選択される置換基で置換されていてもよいアミノ基を示す。

【0095】

本明細書において、「放射標識されたハロゲン原子」としては、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^8Br 、 ^{123}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{77}Br 等が挙げられる。

本明細書において、「放射標識された C_{1-6} アルキル基」としては、1個以上の ^{11}C および/または ^{14}C を有する C_{1-6} アルキル基が挙げられる。

「1ないし3個の放射標識されたハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基」、「放射標識されたハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基」、「1個の ^{18}F で置換された C_{1-6} アルキル基」、「放射標識された C_{1-6} アルキル基」および「1個の ^{11}C で放射標識された C_{1-6} アルキル基」における「 C_{1-6} アルキル基」は、 ^2H （Dとも記載する）で標識されていてもよい。

「1ないし3個の放射標識されたハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基」、「放射標識されたハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基」および「1個の ^{18}F で置換された C_{1-6} アルキル基」としては、 $^{18}FCH_2-$ 、 $^{18}FCD_2-$ 、 $^{18}FCH_2CH_2-$ 、 $^{18}FCD_2CD_2-$ 等が挙げられる。

10

20

30

40

50

「放射標識された C_{1-6} アルキル基」および「1 個の ^{11}C で放射標識された C_{1-6} アルキル基」としては、 $^{11}CH_3-$ 、 $^{11}CD_3-$ 、 $^{11}CD_3CH_2-$ 等が挙げられる。

【0096】

「1 ないし 3 個の放射標識されたハロゲン原子で置換された 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基」の「3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基」は、好ましくは、3 ないし 8 員（好ましくは 4 または 5 員）の単環式非芳香族含窒複素環基であり、より好ましくは、3 ないし 8 員（好ましくは 4 または 5 員）の飽和環状アミノ基である。

【0097】

R^1 は、好ましくは、

(1) 1 ないし 3 個の放射標識されたハロゲン原子（例、 ^{18}F ）で置換された 3 ないし 8 員（好ましくは 4 または 5 員）の単環式非芳香族複素環基（好ましくは、3 ないし 8 員（好ましくは 4 または 5 員）の単環式非芳香族含窒複素環基（例、アゼチジニル、ピロリジニル）であり、より好ましくは、3 ないし 8 員（好ましくは 4 または 5 員）の飽和環状アミノ基（例、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル））、または
(2)(a) 1 ないし 3 個の放射標識されたハロゲン原子（例、 ^{18}F ）で置換された C_{1-6} アルキル基（例、エチル）、および

(b) 放射標識された C_{1-6} アルキル基（例、 $^{11}CH_3-$ ）から選択される置換基でモノまたはジ置換され、さらに

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、

(d) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および

(e) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル）から選択される置換基で置換されていてもよいアミノ基である。

【0098】

R^1 は、より好ましくは、

(1) 1 個の放射標識されたハロゲン原子（例、 ^{18}F ）で置換された 3 ないし 8 員（好ましくは 4 または 5 員）の単環式非芳香族複素環基（好ましくは、3 ないし 8 員（好ましくは 4 または 5 員）の単環式非芳香族含窒複素環基（例、アゼチジニル、ピロリジニル）であり、より好ましくは、3 ないし 8 員（好ましくは 4 または 5 員）の飽和環状アミノ基（例、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル））、または

(2)(a) 1 個の放射標識されたハロゲン原子（例、 ^{18}F ）で置換された C_{1-6} アルキル基（例、エチル）、および

(b) 放射標識された C_{1-6} アルキル基（例、 $^{11}CH_3-$ ）から選択される 1 個の置換基で置換され、さらに

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、

(d) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および

(e) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル）から選択される 1 個の置換基で置換されたアミノ基である。

【0099】

他の実施態様では、 R^1 は、好ましくは、

(1) 1 ないし 3 個の放射標識されたハロゲン原子（例、 ^{18}F ）でそれぞれ置換された、アゼチジニル基（好ましくはアゼチジン-1-イル）またはピロリジニル基（好ましくは

ピロリジン-1-イル)、または

(2)(a) 1 ないし 3 個の放射標識されたハロゲン原子 (例、 ^{18}F) で置換された C_{1-6} アルキル基 (例、エチル)、および

(b) 放射標識された C_{1-6} アルキル基 (例、 $^{11}\text{CH}_3$ -)

から選択される置換基でモノまたはジ置換され、さらに

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、

(e) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、

(f) テトラヒドロピラニル基、および

(g) テトラヒドロフリル基

から選択される置換基で置換されていてもよいアミノ基である。

【0100】

R^1 は、より好ましくは、1 個の放射標識されたハロゲン原子 (例、 ^{18}F) で置換された 3 ないし 8 員 (好ましくは 4 または 5 員) の単環式非芳香族複素環基 (好ましくは、3 ないし 8 員 (好ましくは 4 または 5 員) の単環式非芳香族含窒複素環基 (例、アゼチジニル、ピロリジニル) であり、より好ましくは、3 ないし 8 員 (好ましくは 4 または 5 員) の飽和環状アミノ基 (例、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル)) である。

【0101】

他の実施態様では、 R^1 は、より好ましくは、

(1) 1 個の放射標識されたハロゲン原子 (例、 ^{18}F) でそれぞれ置換された、アゼチジニル基 (好ましくはアゼチジン-1-イル) またはピロリジニル基 (好ましくはピロリジン-1-イル)、または

(2)(a) 1 個の放射標識されたハロゲン原子 (例、 ^{18}F) で置換された C_{1-6} アルキル基 (例、エチル)、および

(b) 放射標識された C_{1-6} アルキル基 (例、 $^{11}\text{CH}_3$ -)

から選択される 1 個の置換基で置換され、さらに

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、

(d) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、

(e) テトラヒドロピラニル基、および

(f) テトラヒドロフリル基

から選択される 1 個の置換基で置換されたアミノ基である。

【0102】

R^1 は、さらにより好ましくは、1 個の放射標識されたハロゲン原子 (例、 ^{18}F) でそれぞれ置換された、アゼチジニル基 (好ましくはアゼチジン-1-イル) またはピロリジニル基 (好ましくはピロリジン-1-イル) である。

【0103】

他の実施態様では、 R^1 は、さらにより好ましくは、

(1) 1 個の ^{18}F でそれぞれ置換された、アゼチジニル基 (好ましくはアゼチジン-1-イル) またはピロリジニル基 (好ましくはピロリジン-1-イル)、または

(2)(a) 1 個の ^{18}F で置換された C_{1-6} アルキル基 (例、エチル)、および

(b) 1 個の ^{11}C で放射標識された C_{1-6} アルキル基 (例、 $^{11}\text{CH}_3$ -)

から選択される 1 個の置換基で置換され、さらに

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、

(d) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、

(e) テトラヒドロピラニル基、および

10

20

30

40

50

(f) テトラヒドロフリル基
から選択される 1 個の置換基で置換されたアミノ基
である。

【0104】

R^1 は、さらに一層好ましくは、1 個の ^{18}F でそれぞれ置換された、アゼチジニル基
(好ましくはアゼチジン-1-イル) またはピロリジニル基 (好ましくはピロリジン-1-
イル) である。

【0105】

R^1 は、特に好ましくは、1 個の ^{18}F で置換されたアゼチジニル基 (好ましくはアゼ
チジン-1-イル) である。

10

【0106】

R^2 は、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{6-14}
アリール基 (例、フェニル)、または

(2)(a) ハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子)、

(b) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、および

(c) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式芳香
族複素環基 (例、ピラゾリル、チアゾリル)

である。

20

【0107】

上記の「5 または 6 員の単環式芳香族複素環基」は、好ましくは、5 または 6 員の単環
式含窒素芳香族複素環基 (例、ピラゾリル、チアゾリル) である。

【0108】

R^2 は、好ましくは、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいフェニル基、
または

(2)(a) ハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子)、

(b) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、および

(c) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式含窒
素芳香族複素環基 (例、ピラゾリル、チアゾリル)

である。

30

【0109】

R^2 は、より好ましくは、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいフェニル基、
または

(2)(a) ハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子)、

(b) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、および

(c) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基ま
たはチアゾリル基

である。

40

【0110】

R^2 は、さらにより好ましくは、

(1) 1 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されたフェニル基、または

(2) 1 個のハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子) で置換されたピラゾリル基

である。

【0111】

X^1 は、CH または N である。

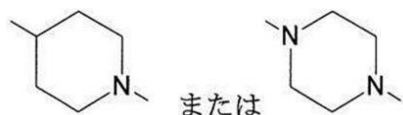
50

【0112】

環Aは、

【0113】

【化14】



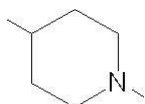
【0114】

である。

環Aは、好ましくは、

【0115】

【化15】



【0116】

である。

【0117】

化合物(I)の好適な化合物は以下のとおりである。

[化合物A]

R¹が、

(1) 1ないし3個の放射標識されたハロゲン原子(例、¹⁸F)で置換された3ないし8員(好ましくは4または5員)の単環式非芳香族複素環基(好ましくは、3ないし8員(好ましくは4または5員)の単環式非芳香族含窒複素環基(例、アゼチジニル、ピロリジニル)であり、より好ましくは、3ないし8員(好ましくは4または5員)の飽和環状アミノ基(例、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル))、または

(2)(a) 1ないし3個の放射標識されたハロゲン原子(例、¹⁸F)で置換されたC₁₋₆アルキル基(例、エチル)、および

(b) 放射標識されたC₁₋₆アルキル基(例、¹¹CH₃-)

から選択される置換基でモノまたはジ置換され、さらに

(c) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基(例、フェニル)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル)、

(d) C₃₋₈シクロアルキル基(例、シクロプロピル)、および

(e) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環基(例、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル)

から選択される置換基で置換されていてもよいアミノ基

であり；

R²が、

(1) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基(例、フェニル)、または

(2)(a) ハロゲン原子(例、塩素原子、臭素原子)、

(b) C₁₋₆アルキル基(例、メチル)、および

(c) C₃₋₈シクロアルキル基(例、シクロプロピル)

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5または6員の単環式芳香族複素環基(例、ピラゾリル、チアゾリル)

であり；

X¹が、CHまたはNであり；かつ

環Aが、

10

20

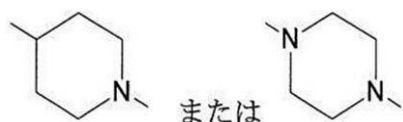
30

40

50

【0118】

【化16】



【0119】

である、化合物 (I)。

【0120】

[化合物B]

10

R¹ が、

(1) 1 個の放射標識されたハロゲン原子 (例、¹⁸F) で置換された 3 ないし 8 員 (好ましくは 4 または 5 員) の単環式非芳香族複素環基 (好ましくは、3 ないし 8 員 (好ましくは 4 または 5 員) の単環式非芳香族含窒複素環基 (例、アゼチジニル、ピロリジニル) であり、より好ましくは、3 ないし 8 員 (好ましくは 4 または 5 員) の飽和環状アミノ基 (例、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル))、または

(2)(a) 1 個の放射標識されたハロゲン原子 (例、¹⁸F) で置換された C₁₋₆ アルキル基 (例、エチル)、および

(b) 放射標識された C₁₋₆ アルキル基 (例、¹¹CH₃-)

から選択される 1 個の置換基で置換され、さらに

20

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C₆₋₁₄ アリール基 (例、フェニル) で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基 (例、メチル)、

(d) C₃₋₈ シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、および

(e) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル)

から選択される 1 個の置換基で置換されたアミノ基

であり；

R² が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C₆₋₁₄ アリール基 (例、フェニル)、または

30

(2)(a) ハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子)、

(b) C₁₋₆ アルキル基 (例、メチル)、および

(c) C₃₋₈ シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基 (例、ピラゾリル、チアゾリル)

であり；

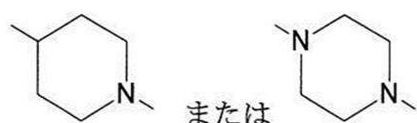
X¹ が、CH または N であり；かつ

環 A が、

【0121】

40

【化17】



【0122】

である、化合物 (I)。

【0123】

[化合物C]

R¹ が、1 個の放射標識されたハロゲン原子 (例、¹⁸F) で置換された 3 ないし 8 員 (

50

好ましくは4または5員)の単環式非芳香族複素環基(好ましくは、3ないし8員(好ましくは4または5員)の単環式非芳香族含窒複素環基(例、アゼチジニル、ピロリジニル)であり、より好ましくは、3ないし8員(好ましくは4または5員)の飽和環状アミノ基(例、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル))であり；

R²が、

(1) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基(例、フェニル)、または

(2)(a)ハロゲン原子(例、塩素原子、臭素原子)、

(b)C₁₋₆アルキル基(例、メチル)、および

(c)C₃₋₈シクロアルキル基(例、シクロプロピル)

10

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5または6員の単環式芳香族複素環基(例、ピラゾリル、チアゾリル)

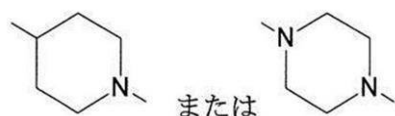
であり；

X¹が、CHまたはNであり；かつ

環Aが、

【0124】

【化18】



20

【0125】

である、化合物(I)。

【0126】

[化合物D]

R¹が、

(1) 1個の放射標識されたハロゲン原子(例、¹⁸F)で置換された3ないし8員(好ましくは4または5員)の単環式非芳香族複素環基(好ましくは、3ないし8員(好ましくは4または5員)の単環式非芳香族含窒複素環基(例、アゼチジニル、ピロリジニル)であり、より好ましくは、3ないし8員(好ましくは4または5員)の飽和環状アミノ基(例、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル))、または

30

(2)(a) 1個の放射標識されたハロゲン原子(例、¹⁸F)で置換されたC₁₋₆アルキル基(例、エチル)、および

(b)放射標識されたC₁₋₆アルキル基(例、¹¹CH₃-)

から選択される1個の置換基で置換され、さらに

(c) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基(例、フェニル)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル)、

(d)C₃₋₈シクロアルキル基(例、シクロプロピル)、および

(e) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環基(例、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル)

40

から選択される1個の置換基で置換されたアミノ基

であり；

R²が、

(1) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基(例、フェニル)、または

(2)(a)ハロゲン原子(例、塩素原子、臭素原子)、

(b)C₁₋₆アルキル基(例、メチル)、および

(c)C₃₋₈シクロアルキル基(例、シクロプロピル)

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5または6員の単環式含窒

50

素芳香族複素環基（例、ピラゾリル、チアゾリル）

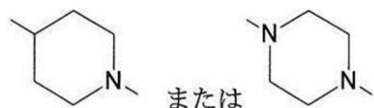
であり；

X^1 が、CH または N であり；かつ

環 A が、

【0127】

【化19】



10

【0128】

である、化合物（I）。

【0129】

[化合物E]

R^1 が、1 個の放射標識されたハロゲン原子（例、 ^{18}F ）で置換された 3 ないし 8 員（好ましくは 4 または 5 員）の単環式非芳香族複素環基（好ましくは、3 ないし 8 員（好ましくは 4 または 5 員）の単環式非芳香族含窒複素環基（例、アゼチジニル、ピロリジニル）であり、より好ましくは、3 ないし 8 員（好ましくは 4 または 5 員）の飽和環状アミノ基（例、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル））であり；

20

R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、または

(2)(a) ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(c) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式含窒素芳香族複素環基（例、ピラゾリル、チアゾリル）

であり；

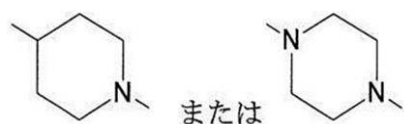
X^1 が、CH または N であり；かつ

環 A が、

30

【0130】

【化20】



【0131】

である、化合物（I）。

【0132】

[化合物F]

R^1 が、

(1) 1 ないし 3 個の放射標識されたハロゲン原子（例、 ^{18}F ）でそれぞれ置換された、アゼチジニル基（好ましくはアゼチジン-1-イル）またはピロリジニル基（好ましくはピロリジン-1-イル）、または

(2)(a) 1 ないし 3 個の放射標識されたハロゲン原子（例、 ^{18}F ）で置換された C_{1-6} アルキル基（例、エチル）、および

(b) 放射標識された C_{1-6} アルキル基（例、 $^{11}CH_3-$ ）

から選択される置換基でモノまたはジ置換され、さらに

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいフェニル

50

基で置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基（例、メチル）、

(e) $C_3 - 8$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(f) テトラヒドロピラニル基、および

(g) テトラヒドロフリル基

から選択される置換基で置換されていてもよいアミノ基

であり；

R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいフェニル基、または

(2) (a) ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(b) $C_1 - 6$ アルキル基（例、メチル）、および

(c) $C_3 - 8$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基またはチアゾリル基

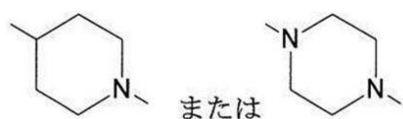
であり；

X^1 が、CH または N であり；かつ

環 A が、

【0 1 3 3】

【化 2 1】



【0 1 3 4】

である、化合物 (I)。

【0 1 3 5】

[化合物 G]

R^1 が、

(1) 1 個の放射標識されたハロゲン原子（例、 ^{18}F ）でそれぞれ置換された、アゼチジニル基（好ましくはアゼチジン-1-イル）またはピロリジニル基（好ましくはピロリジン-1-イル）、または

(2) (a) 1 個の放射標識されたハロゲン原子（例、 ^{18}F ）で置換された $C_1 - 6$ アルキル基（例、エチル）、および

(b) 放射標識された $C_1 - 6$ アルキル基（例、 $^{11}CH_3$ -）

から選択される 1 個の置換基で置換され、さらに

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基（例、メチル）、

(d) $C_3 - 8$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(e) テトラヒドロピラニル基、および

(f) テトラヒドロフリル基

から選択される 1 個の置換基で置換されたアミノ基

であり；

R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいフェニル基、または

(2) (a) ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(b) $C_1 - 6$ アルキル基（例、メチル）、および

(c) $C_3 - 8$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基またはチアゾリル基

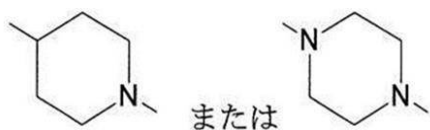
であり；

X^1 が、CH または N であり；かつ

環 A が、

【0136】

【化22】



【0137】

である、化合物 (I)。

【0138】

[化合物H]

R^1 が、1 個の放射標識されたハロゲン原子 (例、 ^{18}F) でそれぞれ置換された、アゼチジニル基 (好ましくはアゼチジン-1-イル) またはピロリジニル基 (好ましくはピロリジン-1-イル) であり；

R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいフェニル基、または

(2)(a) ハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子)、

(b) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、および

(c) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基またはチアゾリル基

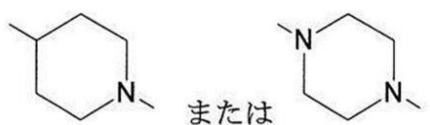
であり；

X^1 が、CH または N であり；かつ

環 A が、

【0139】

【化23】



【0140】

である、化合物 (I)。

【0141】

[化合物I]

R^1 が、

(1) 1 個の ^{18}F でそれぞれ置換された、アゼチジニル基 (好ましくはアゼチジン-1-イル) またはピロリジニル基 (好ましくはピロリジン-1-イル)、または

(2)(a) 1 個の ^{18}F で置換された C_{1-6} アルキル基 (例、エチル)、および

(b) 1 個の ^{11}C で放射標識された C_{1-6} アルキル基 (例、 $^{11}CH_3$ -)

から選択される 1 個の置換基で置換され、さらに

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、

(d) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、

(e) テトラヒドロピラニル基、および

(f) テトラヒドロフリル基

から選択される 1 個の置換基で置換されたアミノ基

であり；

10

20

30

40

50

R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいフェニル基、または

(2)(a) ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(c) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基またはチアゾリル基

であり；

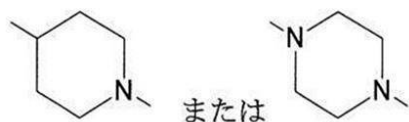
X^1 が、CH または N であり；かつ

10

環 A が、

【0142】

【化24】



【0143】

である、化合物 (I)。

【0144】

20

[化合物 J]

R^1 が、1 個の ^{18}F でそれぞれ置換された、アゼチジニル基（好ましくはアゼチジン-1-イル）またはピロリジニル基（好ましくはピロリジン-1-イル）であり；

R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいフェニル基、または

(2)(a) ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(c) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基またはチアゾリル基

30

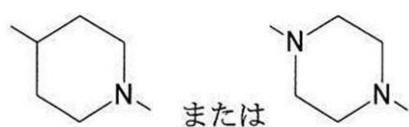
であり；

X^1 が、CH または N であり；かつ

環 A が、

【0145】

【化25】



【0146】

である、化合物 (I)。

【0147】

40

[化合物 K]

R^1 が、1 個の ^{18}F でそれぞれ置換された、アゼチジニル基（好ましくはアゼチジン-1-イル）またはピロリジニル基（好ましくはピロリジン-1-イル）であり；

R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいフェニル基、または

(2)(a) ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

50

(b) C₁ - 6 アルキル基 (例、メチル)、および

(c) C₃ - 8 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選択される 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基またはチアゾリル基

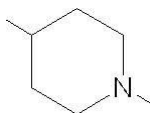
であり；

X¹ が、CH または N であり；かつ

環 A が、

【0148】

【化26】



【0149】

である、化合物 (I)。

【0150】

[化合物 L]

R¹ が、1 個の ¹⁸F で置換されたアゼチジニル基 (好ましくはアゼチジン-1-イル) であり；

R² が、

(1) 1 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されたフェニル基、または

(2) 1 個のハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子) で置換されたピラゾリル基

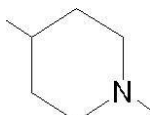
であり；

X¹ が、CH または N であり；かつ

環 A が、

【0151】

【化27】



【0152】

である、化合物 (I)。

【0153】

[化合物 M-1]

(3-[¹⁸F]フルオロアゼチジン-1-イル) (1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン

【0154】

[化合物 M-2]

(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル) (3-[¹⁸F]フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン

【0155】

[化合物 M-3]

(1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル) (3-[¹⁸F]フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン

【0156】

化合物 (I) が塩である場合、このような塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性、又は酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-エタノール

10

20

30

40

50

アミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など）などの無機塩、アンモニウム塩などが挙げられる。一方、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸など無機酸との塩、又は酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩が挙げられる。

10

【0157】

化合物（I）が、互変異性体、光学異性体、立体異性体、位置異性体及び回転異性体などの異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も本発明の化合物に包含される。さらに、化合物（I）に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物（I）に包含される。

20

【0158】

化合物（I）は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物（I）に包含される。

【0159】

化合物（I）は、薬学的に許容され得る共結晶又は共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶又は共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性（例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性、溶解性及び安定性等）を持つ、室温で二種以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶又は共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

【0160】

30

化合物（I）は、溶媒和物（例えば、水和物など）であっても、無溶媒和物であってもよく、いずれも化合物（I）に包含される。

【0161】

同位元素（例、 ^2H （Dとも表記される）、 ^3H （Tとも表記される）、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I など）などで標識された化合物も、化合物（I）に包含される。

【0162】

[製造方法]

本発明化合物及びその原料化合物は、自体公知の手段を用いて、例えば以下のスキームで示される方法等によって製造できる。以下「室温」は通常0～40℃を示し、スキーム中に記載されている化学構造式中の各記号は、特記しない限り前記と同義である。なお、式中の化合物は、塩を形成している場合も含み、このような塩としては、例えば本発明化合物の塩と同様のもの等が挙げられる。各工程で得られた化合物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。式中の化合物が市販されている場合には市販品をそのまま用いることもできる。また、式（I）中の各環が置換基を有している場合、対応する前駆体においても同様の置換基を有しているものとする。

40

【0163】

原料化合物がアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、複素環基を有する場合、これら

50

の基は、ペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基で保護されていてもよい。この場合、反応後に、必要に応じて、保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。これらの保護基の導入あるいは除去は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社1999年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rdEd.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著)に記載の方法等に準じて行えばよい。保護基として好ましくは、例えば、tert-ブチルカルバマート基、ベンジルカルバマート基、ベンジル基、メチル基、エチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。

【0164】

LG¹～LG⁵で示される「脱離基」としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）、C₁～C₆アルキルスルホニルオキシ（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等）、C₁～C₆アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル等）、C₆～C₁₄アリールスルホニルオキシ（例、フェニルスルホニルオキシ、4-メチルベンゼン-1-スルホニルオキシ等）、C₆～C₁₄アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル、4-メチルベンゼン-1-スルホニル等）等が挙げられる。また、LG¹～LG⁵は脱離基に変換可能な置換基も含み、所望の工程で自体公知の反応によって脱離基へと変換できる。例えば、LG¹～LG⁵がメチルスルファニル基である場合に、酸化反応によってメタンスルホニル基に変換する場合等が挙げられる。

【0165】

以下に述べる各工程は、無溶媒、あるいは反応前に原料化合物を適当な溶媒に溶解又は懸濁して行うことができる。この場合、一種の溶媒を単独で用いてもよく、または二種以上の溶媒を適宜の割合で混合して用いてもよい。本発明化合物の製造法において用いられる溶媒の例として、具体的には、下記のものが挙げられる。

アルコール類：メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコール、tert-アミルアルコール、2-メトキシエタノール等

エーテル類：ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等

芳香族炭化水素類：ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、キシレン等

飽和炭化水素類：シクロヘキサン、ヘキサン等

アミド類：N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド、N-メチルピロリドン等

ハロゲン化炭化水素類：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等

ニトリル類：アセトニトリル、プロピオニトリル等

スルホキシド類：ジメチルスルホキシド等

有機塩基類：トリエチルアミン、ピリジン、ルチジン等

酸無水物類：無水酢酸等

有機酸類：ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等

無機酸類：塩酸、硫酸等

エステル類：酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等

ケトン類：アセトン、メチルエチルケトン等

水

【0166】

本発明化合物の製造法において用いられる塩基又は脱酸剤の例として、具体的には、下記のものが挙げられる。

無機塩基類：水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム等

塩基性塩類：炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等

有機塩基類：トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-

ージメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] -5-ノネン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン、イミダゾール等

金属アルコキシド類：ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t e r t -ブトキシド等

アルカリ金属水素化物類：水素化ナトリウム、水素化カリウム等

金属アミド類：ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等

有機リチウム試薬：メチルリチウム、n-ブチルリチウム、s e c -ブチルリチウム、t e r t -ブチルリチウム等

【0167】

本発明化合物の製造法において用いられる酸、又は酸触媒の例として、具体的には、下記のもの挙げられる。

無機酸類：塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸等

有機酸類：酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、フタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等

ルイス酸：三フッ化ホウ素エーテル錯体、ヨウ化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化亜鉛、無水塩化鉄等

【0168】

化合物 (I) は、以下に説明する製造法Aに従い合成することができる。

反応式中の各一般式における記号は、特に記載のない限り、それぞれ、上記と同義である。

各 R^a は、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。各 R^a が置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基の場合において、2つの R^a 同士が一緒になって、4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン等の環を形成していてもよい。

R^3 は、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または水素原子を示す。

X^2 は、置換されていてもよい炭素原子または窒素原子を示す。

X^3 は、酸素原子または硫黄原子を示す。

R^a で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」の「 C_{1-6} アルキル基」は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

X^2 で示される「置換されていてもよい炭素原子」の「炭素原子」は、1または2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

【0169】

[製造法A]

【0170】

10

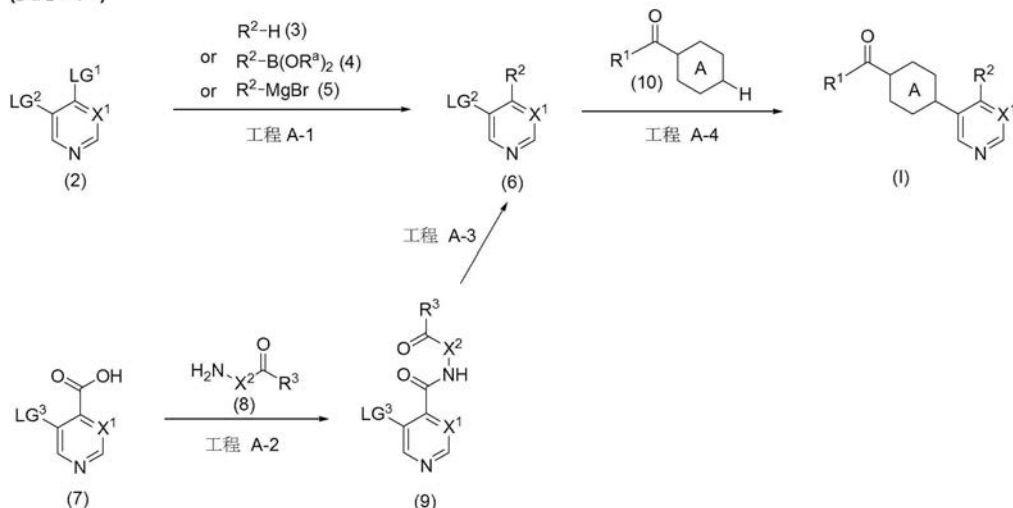
20

30

40

【化 28】

(反応式 1)



【0171】

(工程 A-1)

化合物 (6) は、化合物 (2) と化合物 (3) とを、化合物 (2) と化合物 (4) とを、または化合物 (2) と化合物 (5) とを、反応させることによって製造することができる。反応は、化合物 (2) と化合物 (3) とを、化合物 (2) と化合物 (4) とを、または化合物 (2) と化合物 (5) とを、酸触媒、塩基または金属触媒の存在下で行う。該酸触媒としては、例えば、有機酸類等が挙げられる。酸触媒は、化合物 (2) 1 モルに対し約 0.05 ~ 2 モル用いる。該塩基としては、例えば、塩基性塩類、有機塩基類、アルカリ金属水素化物類、有機リチウム試薬等が挙げられる。塩基は、化合物 (2) 1 モルに対し約 1 ~ 20 モル用いる。該金属触媒としては、パラジウム化合物〔例：酢酸パラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II)、ジクロロビス (トリエチルホスフィン) パラジウム (II)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)、酢酸パラジウム (II) と 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンの複合体等〕、銅化合物〔例：ヨウ化銅 (I)、臭化銅 (I) 等〕等が挙げられる。金属触媒は、化合物 (2) 1 モルに対し約 0.000001 ~ 10 モル用いる。金属触媒は、ホスフィン配位子〔例：トリフェニルホスフィン、4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィンテトラフルオロボレート等〕またはアミン配位子〔例：8-メチルキノリン-1-オール、1, 10-フェナントロリン、1, 2-ジアミノシクロヘキサン、N, N'-ジメチル-1, 2-エタンジアミン等〕とともに用いることができる。ホスフィン配位子またはアミン配位子を用いる場合には、化合物 (2) 1 モルに対し、約 0.01 ~ 5 モル使用する。化合物 (3)、化合物 (4) または化合物 (5) は、化合物 (2) 1 モルに対し約 0.8 ~ 10 モル用いる。金属触媒を用いて反応を行う場合、塩基の存在下で行うことが望ましい。該塩基としては、例えば、無機塩基類、塩基性塩類等が挙げられる。塩基は、化合物 (2) 1 モルに対し約 1 ~ 20 モル用いる。また、これらの反応で酸素に不安定な金属触媒を用いる場合には、例えば、アルゴンガス、窒素ガス等の不活性なガス気流中で反応を行うことが好ましい。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、芳香族炭化水素類、飽和炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エステル類、スルホキシド類、水等の溶媒、またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが通常 1 分 ~ 200 時間である。反応温度は好ましくは、0 ~ 200 °C である。また、反応を促進させる目的で、マイクロ波を照射してもよい。化合物 (2)、化合物 (3)、化合物 (4) および化合物 (5) は市販品をそ

10

20

30

40

50

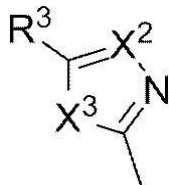
のまま用いてもよく、また、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

【0172】

R² が、

【0173】

【化29】



【0174】

である化合物(6)は、化合物(7)から、工程A-2から工程A-3までの一連の反応工程により合成することもできる。

【0175】

(工程A-2)

化合物(9)は、化合物(7)と化合物(8)とを縮合させることによって製造することができる。縮合反応は化合物(7)もしくはその反応性誘導体と化合物(8)とを反応させることにより行う。該反応性誘導体としては、例えば酸塩化物、酸臭化物等の酸ハロゲン化物；ピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾール等との酸アミド；酢酸、プロピオン酸、酪酸等との混合酸無水物；酸アジド；ジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステル、p-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドとのエステル、N-ヒドロキシフタルイミドとのエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとのエステル、6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとのエステル、1-ヒドロキシ-1H-2-ピリドンとのエステル等の活性エステル；2-ピリジルチオエステル、2-ベンゾチアゾリルチオエステル等の活性チオエステル等が挙げられる。また該反応性誘導体を用いる代わりに、化合物(7)を適当な縮合剤の存在下、直接化合物(8)と反応させてもよい。該縮合剤としては、例えば、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)塩酸塩等のN,N'-ジ置換カルボジイミド類；N,N'-カルボニルジイミダゾール等のアゾライド類；N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン、オキシ塩化リン、アルコキシアセチレン等の脱水剤；2-クロロメチルピリジニウムヨージド、2-フルオロ-1-メチルピリジニウムヨージド等の2-ハロゲノピリジニウム塩；ジエチルホスホリルシアニド等のホスホリルシアニド類；2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェイト(HATU)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TATU)等が挙げられる。これらの縮合剤を用いた場合、反応は化合物(7)の反応性誘導体を経て進行すると考えられる。化合物(8)は、化合物(7)もしくはその反応性誘導体1モルに対し通常約0.8~5モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、飽和炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、芳香族有機塩基類等の溶媒、またはそれらの混合溶媒等が好ましい。また、反応により酸性物質が放出される場合は、それらを反応系内から除去する目的で、脱酸剤の存在下に反応を行うことができる。このような脱酸剤としては、例えば、塩基性塩類、有機塩基類等が使用される。また、反応を促進させる目的で、例えば、塩基性塩類、有機塩基類等を用いることもできる。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが通常1分~72時間である。反応温度は好ましくは、0~100℃である。化合物(7)および化合物(8)は市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法に

10

20

30

40

50

より製造することもできる。

【0176】

(工程A-3)

化合物(6)は、化合物(9)を酸または脱水剤で処理することにより製造することができる。該酸としては、例えば、有機酸類、無機酸類等が挙げられる。酸は、化合物(9) 1モルに対し約1~50モル用いる。該脱水剤としては、オキシ塩化リン、カルバミン酸メチル-N-(トリエチルアンモニウムスルホニル)(Burgess reagent)等が挙げられる。脱水剤は、化合物(9) 1モルに対し約1~10モル用いる。また、所望により、硫化剤の存在下反応を行うこともできる。該硫化剤としては、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジスルフィド(Lawesson's reagent)等が挙げられる。硫化剤は、化合物(9) 1モルに対し約1~10モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、飽和炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、芳香族有機塩基類等の溶媒、またはそれらの混合溶媒等が好ましい。また、反応により酸性物質が放出される場合は、それらを反応系内から除去する目的で、脱酸剤の存在下に反応を行うことができる。このような脱酸剤としては、例えば、塩基性塩類、有機塩基類等が使用される。また、反応を促進させる目的で、例えば、塩基性塩類、有機塩基類等を用いることもできる。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが通常1分~72時間である。反応温度は好ましくは、0~150℃である。

10

20

【0177】

(工程A-4)

化合物(I)は、化合物(6)と化合物(10)とを反応させることによって製造することができる。反応は、工程A-1と同様の方法に従って行えばよい。化合物(10)は市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

【0178】

化合物(13)、化合物(15)または化合物(20)は、化合物(6)から、以下に説明する製造法Bに従い合成することができる。

式中、 R^4 および R^6 は、それぞれ置換されていてもよい炭化水素基を示す。

30

R^5 および R^7 は、それぞれ、水素原子、それぞれ置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基または複素環基(例、芳香族複素環基、非芳香族複素環基)を示す。

R^4 または R^6 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは1ないし3個)の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

R^5 または R^7 で示される「 C_{1-10} アルキル基」、「 C_{2-10} アルケニル基」、「 C_{3-10} シクロアルキル基」、「 C_{3-10} シクロアルケニル基」、「 C_{6-14} アリール基」、「 C_{7-14} アラルキル基」、「 C_{8-13} アリールアルケニル基」または「複素環基」は、置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは1ないし3個)の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

40

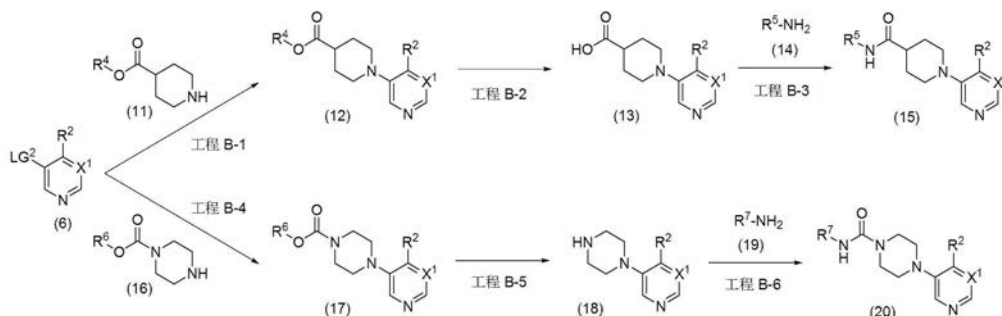
【0179】

[製造法B]

【0180】

【化 30】

(反応式 2)



【0181】

(工程 B-1)

化合物(12)は、化合物(6)と化合物(11)とを反応させることによって製造することができる。反応は、工程A-1と同様の方法に従って行えばよい。化合物(11)は市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

【0182】

(工程 B-2)

化合物(13)は、化合物(12)を加水分解することによって製造することができる。加水分解反応は、無機塩基や無機酸を用い、加水分解反応として一般的に用いられる反応条件により行うことができる。自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社1999年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rdEd.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著)に記載の方法等に準じて行えばよい。

【0183】

(工程 B-3)

化合物(15)は、化合物(13)と化合物(14)とを縮合させることによって製造することができる。反応は、工程A-2と同様の方法に従って行えばよい。化合物(14)は市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

【0184】

(工程 B-4)

化合物(17)は、化合物(6)と化合物(16)とを反応させることによって製造することができる。反応は、工程A-1と同様の方法に従って行えばよい。化合物(16)は市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

【0185】

(工程 B-5)

化合物(18)は、化合物(17)のカルバマート基を除去することによって製造することができる。カルバマート基の除去に関しては、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社1999年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rdEd.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著)に記載の方法等に準じて行えばよい。

【0186】

(工程 B-6)

化合物(20)は、化合物(18)と化合物(19)とを縮合させることによって製造することができる。反応は、化合物(18)の反応性誘導体と化合物(19)を反応させる方法や、適当な縮合剤の存在下、化合物(18)と化合物(19)を直接反応させる方法などがある。該反応性誘導体としては、例えば、イミダゾールなどのカルボキサミドなどが挙げられる。また、該縮合剤としては、例えば、ホスゲン、トリホスゲンなどのホスゲン類、N, N'-カルボニルジイミダゾールなどのアゾライド類などが挙げられる。これらの縮合剤を用いた場合、反応は化合物(18)の反応性誘導体を経て進行すると考

10

20

30

40

50

えられる。化合物(19)は、化合物(18)もしくはその反応性誘導体1モルに対し通常約0.8～5モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、飽和炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、芳香族有機塩基類等の溶媒、またはそれらの混合溶媒等が好ましい。また、反応により酸性物質が放出される場合は、それらを反応系内から除去する目的で、脱酸剤の存在下に反応を行うことができる。このような脱酸剤としては、例えば、塩基性塩類、有機塩基類等が使用される。また、反応を促進させる目的で、例えば、塩基性塩類、有機塩基類等を用いることもできる。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが通常1分～72時間である。反応温度は好ましくは、0～100℃である。

10

【0187】

化合物(I)において、化合物(Ia)、化合物(Ib)または化合物(Ic)は、それぞれ、化合物(13)、化合物(15)または化合物(20)から、以下に説明する製造法Cに従い合成することもできる。

R⁸は、放射標識されたC₁～₆アルキル基(例、¹⁸FCH₂—、¹⁸FCD₂—、¹⁸FCH₂CH₂—、¹⁸FCD₂—CD₂—、¹¹CH₃—等)である。

「n」は、1、2または3である。

【0188】

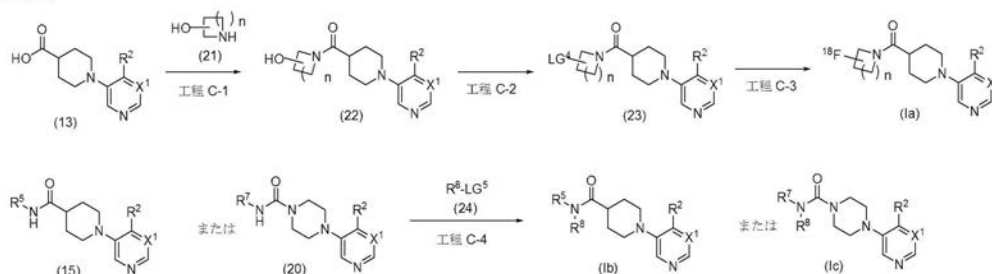
[製造法C]

【0189】

20

【化31】

(反応式3)



【0190】

30

(工程C-1)

化合物(22)は、化合物(13)と化合物(21)とを縮合させることによって製造することができる。反応は、工程A-2と同様の方法に従って行えばよい。化合物(21)は市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

【0191】

(工程C-2)

化合物(23)は、化合物(22)のヒドロキシ基を上記で定義した適切な脱離基に変換することによって製造することができる。この変換は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社1999年刊「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」(Richard C. Larock著)に記載の方法等に準じて行えばよい。

40

【0192】

(工程C-3)

化合物(Ia)は、自体公知の条件下またはそれに準じた条件下、化合物(23)をK[¹⁸F]/Kryptofix-222(商品名)、放射性フッ素を有するテトラブチルアンモニウム塩等の放射性求核フッ素化試薬とを反応させることによって製造することができる。

【0193】

(工程C-4)

化合物(Ib)または化合物(Ic)は、化合物(15)または化合物(20)と化合

50

物（２４）とを反応させることによって製造することができる。反応は、自体公知の条件下またはそれに準じた条件下、炭酸カリウム／K r y p t o f i x - 2 2 2（商品名）、炭酸セシウム等の塩基の存在下で行われる。化合物（２４）は市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

【０１９４】

以上の方法によって得られる本発明の化合物（Ｉ）はクロマトグラフィーによって精製することができる。また、化合物（Ｉ）は、例えば、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の通常の分離手段により単離、精製することができる。

【０１９５】

上記のいずれの製造法又は工程においても、さらに所望により、公知の保護及び脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、又は置換基交換反応等を、単独あるいはその二つ以上を組み合わせる用いることにより、化合物（Ｉ）を合成することができる。

【０１９６】

化合物（Ｉ）と同様に、化合物（Ｉ）のプロドラッグを用いることができる。化合物（Ｉ）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸などによる反応により化合物（Ｉ）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解を起こして化合物（Ｉ）に変化する化合物、胃酸により加水分解を起こして化合物（Ｉ）に変化する化合物をいう。

【０１９７】

化合物（Ｉ）のプロドラッグとしては、化合物（Ｉ）のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、化合物（Ｉ）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキサレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、t e r t－ブチル化された化合物など）；化合物（Ｉ）のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、化合物（Ｉ）のヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物（Ｉ）のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物（Ｉ）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキサレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；などが挙げられる。これらの化合物は公知の方法によって化合物（Ｉ）から製造することができる。また、化合物（Ｉ）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような生理的条件下で化合物（Ｉ）に変化するものであってもよい。

【０１９８】

一態様では、本発明の化合物は、インビトロ画像化用の放射性トレーサとして標識されてもよい。別の態様では、本発明の化合物は、C H 2 4 Hのインビボ画像化及び定量化用の陽電子放出型断層撮影（P E T）トレーサとして製造してもよい。

【０１９９】

本化合物に導入してもよい適切な核種として、³H（Tとも記載される）、¹¹C、¹⁸F、³⁵S、¹²⁵I、⁸²Br、¹²³I、¹³¹I、⁷⁵Br、¹⁵O、¹³N、²¹¹At又は⁷⁷Brが挙げられるが、これらに限定されない。本放射標識化合物に導入される核種は、放射標識化合物の特異的分析用途又は医薬用途に依存する。

【０２００】

したがって、C H 2 4 Hのインビトロ画像化及び競合アッセイ用には、³H、³⁵S、¹²⁵I又は⁸²Brを導入する化合物が、一般的に最も有用である。P E Tトレーサ用

10

20

30

40

50

には、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 又は ^{77}Br から選択された核種を導入する化合物が好ましい。ある用途では、 $\text{Tc}^{99\text{m}}$ のようなキレート核種の導入も有用である。他の用途では、 ^{18}F がより長い半減期であるため、画像化を、より特異的なシグナルを発生させるのに十分長い時間行うことができ、及び標的蛋白の定量化研究のための条件を改善することができるので、 ^{11}C より ^{18}F が好ましい場合もある。化合物は、陽電子でも γ 線放射性核種でも放射標識することができる。

【0201】

適切な核種で標識した場合、放射標識された CH_2H 阻害剤は、種々のインビトロ及び／又はインビボでの画像化の用途に大いに有用である。可能な画像化用途の具体的な例として、 CH_2H の位置の測定、相対的活性及び／又は定量化、 CH_2H 阻害剤の放射免疫測定、及び哺乳類又はその臓器又は組織サンプル中の CH_2H の分布を測定するオートラジオグラフィが挙げられるが、これらに限定されない。脳及び他の組織中の CH_2H 特異的画像を与えるフッ素-18又は炭素-11で標識された放射性トレーサを使用することにより、 CH_2H 酵素を効果的に阻害するのに必要とされる用量を、ヒトにおけるPET放射性トレーサによる阻害の画像から決定することができる。

【0202】

特定の態様では、本放射標識 CH_2H 阻害剤は、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及び ^{13}N のような陽電子放射性核種で標識されている場合、生きているヒト及び実験動物の脳中の CH_2H の陽電子放出型断層撮影(PET)画像化に有用である。これらの放射標識された CH_2H 阻害剤は、酵素への結合についての標識されていない薬物と放射標識化合物との間の競合によって、標識されていない CH_2H 阻害剤と CH_2H とのインビボでの相互作用を研究する研究ツールとして使用してもよい。この種の定量的研究は、 CH_2H 占有率と標識されていない CH_2H 阻害剤の用量との間の関係を測定するため、及び標識されていない CH_2H 阻害剤の種々の用量によって、酵素の遮断の期間を研究するために有用である。臨床ツールとしては、放射標識された CH_2H 阻害剤は、 CH_2H 阻害剤の臨床的に有効な用量の規定を助けるために使用してもよい。動物実験では、放射標識された CH_2H 阻害剤は、臨床開発用の選択のために、可能性のある薬物候補の間での選択のために有用な情報を提供するように、使用することができる。また、放射標識された CH_2H 阻害剤は、生きているヒトの脳及び生きている実験動物の脳、ならびに組織サンプル中の CH_2H の局所的分布及び濃度を研究するために使用してもよい。また、放射標識された CH_2H 阻害剤は、疾患又は CH_2H 濃度における医薬的に関連する変化を研究するために、使用してもよい。

【0203】

本発明の特定の態様では、以下の情報(これらに限定されない)を得るために、本放射標識された CH_2H 阻害剤のようなPETトレーサ及び現在利用可能なPET技術を使用することができる。 CH_2H 阻害剤候補による受容体占有率と患者における臨床効果との間の関係；長期臨床研究を始める前の CH_2H 阻害剤の臨床治験のための用量選択；構造的に新規な CH_2H 阻害剤の比較効力； CH_2H 阻害剤及び他の薬剤による臨床対象への治療の間における、インビボでのトランスポータ親和性及び密度への CH_2H 阻害剤の影響の調査；例えば、1)神経変性疾患もしくは神経変性状態の活動期の、2)治療中の効力の評価のための、又は3)寛解中の CH_2H の密度及び分布の変化；CNS障害における CH_2H 発現及び分布の変化； CH_2H が上昇している場合の神経変性疾患の画像化； CH_2H が関与する場合の神経変性疾患の画像化；その他。

【0204】

同位体的に標識された、式(I)の化合物は、一般的に、放射標識された誘導体を製造するために先に使用した、標識されていない試薬の代わりに、適切に同位体的に標識された試薬を使用して、当業者に公知の従来の技術により、又は、添付の実施例に記載の方法に類似する方法により、製造することができる。

【0205】

本発明の放射標識された CH_2H 阻害剤は、 CH_2H の画像化において、又は CH_2H

24H機能障害に関連する記載した神経性及び精神医学的障害のいずれかに関する画像診断に有用性がある。

【0206】

また、本発明は、哺乳類中のCH₂₄Hを定量的に画像化する方法であって、そのように定量的に画像化する必要のある哺乳類に、有効量の本発明の放射標識化合物を投与することを含む方法に関する。

【0207】

また、本発明は、哺乳類中のCH₂₄Hを有する組織を定量的に画像化する方法であって、そのような定量的に画像化する必要のある哺乳類に、有効量の本発明の放射標識化合物を投与することを含む方法に関する。

10

【0208】

また、本発明は、哺乳類種の組織中のCH₂₄Hを定量的に画像化する方法であって、そのような定量的に画像化する必要のある哺乳類種に、有効量の本発明の放射標識化合物を投与することを含む方法に関する。

【0209】

また、本発明は、哺乳類の脳中のCH₂₄Hを定量的に画像化する方法であって、そのような定量的に画像化する必要のある哺乳類に、有効量の本発明の放射標識化合物を投与することを含む方法に関する。

【0210】

さらに、本発明は、哺乳類の組織中のCH₂₄Hを検出又は定量化する方法であって、そのような定量化が望まれる哺乳類に、有効量の本発明の放射標識化合物を投与することを含む方法に関する。

20

【0211】

本発明の方法の特定の態様では、哺乳類はヒトである。

【0212】

本発明の放射標識された化合物は、CH₂₄Hの画像化又は哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット等、特にヒト）での、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷に関連する合併症、脳振盪後症候群、揺さぶられっ子症候群、脳梗塞、緑内障、神経変性による難聴、前頭側頭型認知症、脊髄損傷、レビー小体型認知症等）、癲癇、統合失調症、痙攣、片頭痛、肝性脳症、加齢性黄斑変性症、疼痛（例、神経障害性疼痛、炎症性疼痛）、強迫性障害、不安障害、心的外傷後ストレス障害、物質使用障害、軟口蓋ミオクロオス、幻想痛、自閉症、オピオイド依存、全身性エリテマトーデス、エイズ関連認知症症候群、大鬱病性障害、放射線傾眠症候群およびダウン症候群に関する診断画像化に有用である。

30

【0213】

本発明の化合物は、そのまま、又は医薬製剤の製造法として自体公知の方法（例、日本薬局方記載の方法）に従い、各投与経路に適した通常は無毒の薬学的に許容される担体、補助剤及び賦形剤を含む適切な用量単位製剤で単独又は一緒に製造される剤形、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、ICV、嚢内注射剤）、点滴剤、インプラント、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、吸入噴霧、点眼剤等として、経口的又は非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、鼻、膣、直腸、舌下、直接的な病巣への投与）に、安全に投与することができる。

40

【0214】

50

ここにおいて、薬学的に許容される担体としては、製剤原料として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

【0215】

賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムが挙げられる。

10

【0216】

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカが挙げられる。

【0217】

結合剤の好適な例としては、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンが挙げられる。

【0218】

崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

20

【0219】

溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油が挙げられる。

【0220】

溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムが挙げられる。

30

【0221】

懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が挙げられる。

40

【0222】

等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖が挙げられる。

【0223】

緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液が挙げられる。

【0224】

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールが挙げられる。

【0225】

防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベン

50

ジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸が挙げられる。

【0226】

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩が挙げられる。

【0227】

着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号、及び3号、食用黄色4号、及び5号、食用青色1号、及び2号等の食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、上記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラ）が挙げられる。

【0228】

甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアが挙げられる。

10

【0229】

本発明の医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の特定製造法について詳述する。

【0230】

本発明の医薬組成物中の本発明の化合物の含量は、剤形、本発明の化合物の投与量等により異なるが、例えば、組成物全量に対して、約0.01～100重量%、好ましくは0.1～95重量%である。

【0231】

本発明、WO2013/054822A1、WO2014/061676A1、WO2014/092100A1、WO2014/163161A1およびWO2014/163162A1に記載された全ての化合物は、優れたCH₂OH阻害作用を有し、神経細胞死、Aβ増加、脳内炎症などを抑制し得る。

20

従って、本発明、WO2013/054822A1、WO2014/061676A1、WO2014/092100A1、WO2014/163161A1およびWO2014/163162A1に記載された全ての化合物は、CH₂OHの機能亢進が関与する疾患、例えば、神経変性疾患の予防、症状改善、進展抑制または治療に有用である。

本明細書において、「神経変性疾患」とは、神経組織の変性を伴う疾患を意味する。

神経変性疾患の具体例としては、例えば、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷に関連する合併症、脳振盪後症候群、揺さぶられっ子症候群、脳梗塞、緑内障、神経変性による難聴、前頭側頭型認知症、脊髄損傷、レビー小体型認知症、アルコール性認知症または他の薬物関連認知症、多系統萎縮症、ピック症候群、ニーマン-ピック症候群、大脳皮質基底核変成症、血管性認知症、運動神経原性疾患（MND）、クロイツフェルト・ヤコブ病又はプリオン病、脳性麻痺、進行性核上麻痺、多発性硬化症、ニューロミオパチーなどが挙げられる。

30

また、本発明、WO2013/054822A1、WO2014/061676A1、WO2014/092100A1、WO2014/163161A1およびWO2014/163162A1に記載された全ての化合物は、例えば、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット等、特にヒト）における、癲癇、統合失調症、痙攣、偏頭痛、肝性脳症、加齢黄斑変性、疼痛（例、神経因性疼痛、炎症性疼痛）、脅迫性障害、不安障害、心的外傷後ストレス障害、物質使用障害、軟口蓋ミオクロオス、幻想痛、自閉症、オピオイド依存、全身性エリテマトーデス、エイズ関連認知症症候群、大鬱病性障害、放射線傾眠症候群、うつ病、小うつ病性障害、双極性うつ病、気分変動障害、情動障害（季節性情動障害など）、再発性うつ病、産後うつ病、ストレス性障害、精神病（妄想性障害および統合失調症を含む）に併発する大うつ病性障害、躁病または混合気分エピソード、軽躁気分エピソード、非定型な特徴を伴ううつ病エピソード、憂鬱な特徴を伴ううつ病エピソード、緊張性の特徴を伴ううつ病エピソード、脳卒中後のうつエピソード、せん妄、認知症周辺症状（精神症状もしくは行動異常）、不安、全般性不安障害、不安症候群、気分障害、気分循環性障害、月経前不快気分障害、パニック障害、恐怖

40

50

症、社会性恐怖症、社会性不安障害、心的外傷後ストレス症候群、外傷後ストレス障害、妄想型またはうつ病型の統合失調感情障害、妄想型的人格障害、妄想型またはうつ病型の統合失調感情障害、タウレット症候群、自閉症、脆弱X症候群、レット症候群、適応障害、双極性障害（I型双極性障害およびII型双極性障害を含む）、神経症、統合失調症（例：陽性症状、陰性症状、記憶障害、妄想型統合失調症、解体型統合失調症、緊張型統合失調症、未分化統合失調症、残遺型統合失調症）、統合失調症様障害、慢性疲労症候群、不安神経症、強迫神経症、恐慌性障害、不安症状、不快精神状態、情緒異常、感情循環気質、神経過敏症、失神、耽溺、性欲低下、注意欠陥多動性障害（ADHD）、難治性うつ病、治療抵抗性うつ病、精神病性障害（例、短期精神病性障害、共有精神病性障害）、アルコール、アンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚剤、肥満症、吸入薬、オピオイドまたはフェンシクリジンにより誘発される精神病、妄想性障害、ヌーナン症候群、アンジェルマン症候群、プラダー・ウィリー症候群、ベックウィズ・ヴィーディマン症候群、シルバー・ラッセル症候群、結節性硬化症、ウィリアムズ症候群、カルマン症候群、ルビンス・タイン・タイビー症候群」、運動障害、精神遅滞、偏執傾向、健忘障害、軽度認知障害、学習障害（例、読字障害、算数障害、書字表出障害）、加齢に伴う認知・記憶障害〔例、加齢性記憶障害、老人性認知症〕、睡眠障害〔例、内在因性睡眠障害（例、精神生理性不眠など）、外在因性睡眠障害、概日リズム障害（例、時間帯域変化症候群（時差ボケ）、交代勤務睡眠障害、不規則型睡眠覚醒パターン、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非24時間睡眠覚醒など）、睡眠時随伴症、内科又は精神科障害（例、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳血管性痴呆、統合失調症、うつ病、不安神経症）に伴う睡眠障害、ストレス性不眠症、不眠症、不眠性神経症、睡眠時無呼吸症候群〕、麻酔薬、外傷性疾患、又は神経変性疾患などに起因する呼吸抑制、疼痛〔例、心因性疼痛（身体表現性障害、疼痛性障害、身体化障害、心気症、転換性障害、うつを伴う慢性痛）、炎症性疼痛、末梢神経障害性疼痛、中枢神経障害性疼痛、神経障害性疼痛、急性疼痛、難治性疼痛、癌性持続痛、癌性突出痛、癌性疼痛、持続痛、身体痛、突出痛、慢性疼痛、圧痛、全身痛、鈍痛、皮膚疼痛症、放散痛、疼痛、開胸術後疼痛症候群〕、難聴〔例、カナマイ難聴、ストマイ難聴、中毒性難聴、老年性難聴、特発性両側性感音難聴、突発性難聴、後天性聾啞、遺伝性難聴、器質性難聴、高音障害型難聴、職業性聴力損失、職業性難聴、低音障害型難聴〕、脳卒中、加齢黄斑変性、眼球口蓋振戦、神経性食欲不振、摂食障害、神経性無食欲症、過食症、その他の摂食障害、アルコール依存症、アルコール乱用、アルコール性健忘症、アルコール妄想症、アルコール嗜好性、アルコール離脱、アルコール性精神病、アルコール中毒、アルコール性嫉妬、アルコール性躁病、アルコール依存性精神障害、アルコール精神病、薬物嗜好、薬物恐怖症、薬物狂、薬物乱用、薬物依存、薬物離脱、ストレス性頭痛、緊張性頭痛、糖尿病性ニューロパシー、肥満、糖尿病、筋肉痙攣、メニエール病、自律神経失調症、脱毛症、緑内障、高血圧、心臓病、頻脈、うっ血性心不全、過呼吸、気管支喘息、無呼吸、乳幼児突然死症候群、炎症性疾患、アレルギー疾患、インポテンス、更年期障害、不妊症、癌、HIV感染による免疫不全症候群、ストレスによる免疫不全症候群、脳脊髄膜炎、末端肥大症、失禁、メタボリック・シンドローム、骨粗しょう症、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ストレス性胃腸障害、神経性嘔吐、消化性潰瘍、下痢、便秘、術後イレウス等の予防、症状改善、進展抑制または治療に有用である。

【0232】

本発明、WO2013/054822A1、WO2014/061676A1、WO2014/092100A1、WO2014/163161A1およびWO2014/163162A1に記載された全ての化合物を上記各疾患に適用する際には、それら疾患に通常用いられる薬剤または治療法と適宜併用することが可能である。

本発明、WO2013/054822A1、WO2014/061676A1、WO2014/092100A1、WO2014/163161A1およびWO2014/163162A1に記載された全ての化合物と組み合わせて用いられる薬剤（以下、「併用薬剤」と略記する）としては、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（例、ドネペジ

ル、リバスチグミン、ガランタミン、ザナペジル)、抗痴呆剤(例、メマンチン)、βアミロイド蛋白産生、分泌、蓄積、凝集および／または沈着抑制剤、βセクレターゼ阻害剤(例、6-(4-ビフェニル)メトキシ-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]テトラリン、6-(4-ビフェニル)メトキシ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン、6-(4-ビフェニル)メトキシ-2-(N,N-ジプロピルアミノ)メチルテトラリン、2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)メトキシテトラリン、6-(4-ビフェニル)メトキシ-2-[2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル]テトラリン、2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-(4'-メチルビフェニル-4-イル)メトキシテトラリン、2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)メトキシテトラリン、6-(2',4'-ジメトキシビフェニル-4-イル)メトキシ-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]テトラリン、6-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)フェニル]メトキシ-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]テトラリン、6-(3',4'-ジメトキシビフェニル-4-イル)メトキシ-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]テトラリン、その光学活性体、その塩およびその水和物、OM99-2(国際公開01/00663))、γセクレターゼ阻害作用剤、βアミロイド蛋白凝集阻害作用剤(例、PTI-00703、ALZHEMED(NC-531)、PPI-368(特表平11-514333)、PPI-558(特表2001-500852)、SKF-74652(Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289))、βアミロイドワクチン、βアミロイド分解酵素等、脳機能賦活薬(例、アニラセタム、ニセルゴリン)、他のパーキンソン病治療薬[(例、ドーパミン受容体作動薬(例、L-ドーパ、プロモクリプチン、パーゴライド、タリベキソール、プラミベキソール、カベルゴリン、アマンタジン)、モノアミン酸化酵素(MAO)阻害薬(例、デプレニル、セルジリン(セレギリン)、レマセミド、リルゾール)、抗コリン剤(例、トリヘキシフェニジル、ビペリデン)、COMT阻害剤(例、エンタカポン)]、筋萎縮性側索硬化症治療薬(例、リルゾール等、神経栄養因子)、痴呆の進行に伴う異常行動、徘徊等の治療薬(例、鎮静剤、抗不安剤)、アポトーシス阻害薬(例、CPI-1189、IDN-6556、CEP-1347)、神経分化・再生促進剤(例、レテプリニム、キサリプロデン(Xaliproden; SR-57746-A)、SB-216763、Y-128、VX-853、prosaptide、5, 6-ジメトキシ-2-[2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン、5, 6-ジメトキシ-2-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]イソインドリン、6-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-6, 7-ジヒドロ-5H-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-f]イソインドールおよびその光学活性体、塩、水和物)、抗うつ薬(例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン、トラマドル)、抗癲癇薬(例、ラモトリジン)、抗不安薬(例、ベンゾジアゼピン)、非ステロイド性抗炎症薬(例、メロキシカム、テノキシカム、インドメタシン、イブプロフェン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン、インドメタシン)、疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)、抗サイトカイン薬(例、TNF阻害薬、MAPキナーゼ阻害薬)、ステロイド薬(例、デキサメサゾン、ヘキサステロール、酢酸コルチゾン)、尿失禁・頻尿治療剤(例、塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸プロピペリン)、ホスホジエステラーゼ阻害薬(例、(クエン酸)シルденаフィル)、ドーパミン作動薬(例、アボモルフィン)、抗不整脈薬(例、メキシレチン)、性ホルモンまたはその誘導体(例、プロゲステロン、エストラジオール、安息香酸エストラジオール)、骨粗鬆症治療剤(例、アルファカルシドール、カルシトリオール、エルカトニン、サケカルシトニン、エストリオール、イプリフラボン、パミドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、インカドロン酸二ナトリウム)、副甲状腺ホルモン(PTH)、カルシウム受容体拮抗薬、不眠症治療薬(例、ベンゾジアゼピン系

薬剤、非ベンゾジアゼピン系薬剤、メラトニン作動薬)、統合失調症治療薬(例、ハロペリドールなどの定型抗精神病薬；クロザピン、オランザピン、リスペリドン、アリピプラゾールなどの非定型抗精神病薬；代謝型グルタミン酸受容体またはイオンチャネル共役型グルタミン酸受容体に作用する薬剤；ホスホジエステラーゼ阻害薬)等が挙げられる。

【0233】

また胚性幹細胞および神経組織より調製した神経幹細胞・神経前駆細胞もしくは胎児神経組織の移植法との併用、さらにこのような移植後の免疫抑制剤等の薬剤との併用が挙げられる。

【0234】

さらに、本発明、WO2013/054822A1、WO2014/061676A1、WO2014/092100A1、WO2014/163161A1およびWO2014/163162A1に記載された全ての化合物は、以下の併用薬剤と組み合わせて用いてもよい：

(1) 糖尿病治療剤

例えば、インスリン製剤(例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌またはイーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体(例、INS-1)、経口インスリン製剤)、インスリン抵抗性改善剤(例、ピオグリタゾンまたはその塩(好ましくは塩酸塩)、ロシグリタゾンまたはその塩(好ましくはマレイン酸塩)、テサグリタザール(Tesaglitazar)、ラガグリタザール(Ragaglitazar)、ムラグリタザール(Muraglitazar)、エダグリタゾン(Edaglitazone)、メタグリダセン(Metaglidasen)、ナベグリタザール(Naveglitazar)、AMG-131、THR-0921)、 α -グルコシダーゼ阻害剤(例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート)、ビグアナイド剤(例、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩(例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩))、インスリン分泌促進剤[スルホニルウレア剤(例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール)、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、グルコース依存性インスリン分泌促進薬(例、[(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロボキシ]ビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸またはその塩)]、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤(例、アログリプチン(Alogliptin)、ヴィルダグリプチン(Vildagliptin)、シタグリプチン(Sitagliptin)、サクサグリプチン(Saxagliptin)、T-6666、TS-021)、 β 3アゴニスト(例、AJ-9677)、GPR40アゴニスト、GLP-1受容体アゴニスト[例、GLP-1、GLP-1MR剤、NN-2211、AC-2993(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131]、アミリンアゴニスト(例、プラムリンチド)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤(例、バナジン酸ナトリウム)、糖新生阻害剤(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤)、SGLUT(sodium-glucose cotransporter)阻害剤(例、T-1095)、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例、BVT-3498)、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬(例、AS-2868)、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬(例、Ro-28-1675)、GIP(Glucose-dependent insulintropic peptide)等が挙げられる。

【0235】

(2) 糖尿病性合併症治療剤

例えば、アルドース還元酵素阻害剤(例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、CT-112)、神経栄養因子およびその増加薬(例、NGF、NT-3、BDNF、WO01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤(例えば、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール)、神経再生促進薬(例、Y-128)、PKC阻害剤(例、ルボキシスタウリン メシレート(ruboxistaurin mesylate))、AG

E 阻害剤（例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム ブロマイド（ALT766）、ALT-711、EXO-226、ピリドリン（Pyridorin）、ピリドキサミン）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸）、脳血管拡張剤（例、チアプリド、メキシレチン）、ソマトスタチン受容体作動薬（例、BIM23190）、アポトーシスシグナルレギュレーションキナーゼ-1（ASK-1）阻害薬等が挙げられる。

【0236】

（3）高脂血症治療剤

例えば、スタチン系化合物（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩、カルシウム塩））、スクアレン合成酵素阻害剤（例、ラパキスタットアセテート（lapaquistat acetate）またはその塩）、フィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート）、ACAT阻害剤（例、アバシマイブ（Avasimibe）、エフルシマイブ（Eflucimibe））、陰イオン交換樹脂（例、コレステラミン）、プロブコール、ニコチン酸系薬剤（例、ニコモール（nicomol）、ニセリトロール（niceritrol））、イコサペント酸エチル、植物ステロール（例、ソイステロール（soysterol）、ガンマオリザノール（ γ -oryzanol））等が挙げられる。

10

【0237】

（4）降圧剤

例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル）、アンジオテンシンⅠⅠ拮抗剤（例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸、アジルサルタン、アジルサルタン メドキシミル）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン）、カリウムチャンネル開口薬（例、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121）、クロニジン等が挙げられる。

20

【0238】

（5）抗肥満剤

例えば、中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス；MCH受容体拮抗薬（例、SB-568849；SNAP-7941；W001/82925およびW001/87834に記載の化合物）；ニューロペプチドY拮抗薬（例、CP-422935）；カンナビノイド受容体拮抗薬（例、SR-141716、SR-147778）；グレリン拮抗薬；11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、BVT-3498）、腓りパーゼ阻害薬（例、オルリスタット、セティリスタット）、 β 3アゴニスト（例、AJ-9677、AZ40140）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子））、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL-15849）、摂食抑制薬（例、P-57）等が挙げられる。

30

【0239】

（6）利尿剤

例えば、キサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロロチアジド）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリウムテレン）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

40

【0240】

50

(7) 化学療法剤

例えば、アルキル化剤（例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド）、代謝拮抗剤（例、メソトレキセート、5-フルオロウラシルまたはその誘導体）、抗癌性抗生物質（例、マイトマイシン、アドリアマイシン）、植物由来抗癌剤（例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール）、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシド等が挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロン等が好ましい。

【0241】

(8) 免疫療法剤

例えば、微生物または細菌成分（例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール）、免疫増強活性のある多糖類（例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン（例、インターフェロン、インターロイキン（IL））、コロニー刺激因子（例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン）等が挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12等のインターロイキンが好ましい。

【0242】

(9) 抗血栓剤

例えば、ヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム）、ワルファリン（例、ワルファリンカリウム）、抗トロンビン薬（例、アルガトロバン）、血栓溶解薬（例、ウロキナーゼ、チソキナーゼ、アルテプラザーゼ、ナテプラザーゼ、モンテプラザーゼ、パミテプラザーゼ）、血小板凝集抑制薬（例、塩酸チクロピジン、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、塩酸サルボグレラート）等が挙げられる。

【0243】

(10) 悪液質改善薬剤

例えば、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例、インドメタシン）〔Cancer Research、第49巻、5935～5939頁、1989年〕、プロゲステロン誘導体（例、メゲステロールアセテート）〔Journal of Clinical Oncology、第12巻、213～225頁、1994年〕、糖質ステロイド（例、デキサメサゾン）、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤（文献はいずれも上記と同様）、脂肪代謝改善剤（例、エイコサペンタエン酸等）〔British Journal of Cancer、第68巻、314～318頁、1993年〕、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体等が挙げられる。

【0244】

上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

【0245】

さらに、本発明、WO2013/054822A1、WO2014/061676A1、WO2014/092100A1、WO2014/163161A1およびWO2014/163162A1に記載された全ての化合物を上記各疾患に適用する際に、生物製剤（例、抗体、ワクチン製剤）と併用することも可能であり、また、遺伝子治療法等と組み合わせ、併用療法として適用することも可能である。

【0246】

抗体およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンIIに対するワクチン製剤、CETPに対するワクチン製剤、CETP抗体、TNF α 抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイド β ワクチン製剤、1型糖尿病ワクチン（例、Peptor社のDIAPEP-277）、抗HIV抗体やHIVワクチン製剤等の他、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中の凝固・線溶系に関与する酵素や蛋白に関する抗体あるいはワクチン、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤等が挙げられる。

【0247】

その他、GHやIGF等の成長因子に関わる生物製剤との併用も可能である。

【0248】

また、遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物、G蛋白、G蛋白共役型受容体およびそのリン酸化酵素に関連する遺伝子を用いた治療法、NFκBデコイ等のDNAデコイを用いる治療方法、アンチセンスを用いる治療方法、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に関連する遺伝子（例、コレステロールまたはトリグリセリドまたはHDL-コレステロールまたは血中リン脂質の代謝、排泄、吸収に関連する遺伝子）を用いた治療法、末梢血管閉塞症等を対象とした血管新生療法に関与する酵素や蛋白（例、HGF、VEGF等の増殖因子）に関連する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に関連する遺伝子を用いた治療法、TNF等のサイトカインに対するアンチセンス等が挙げられる。

10

【0249】

また、心臓再生、腎再生、膵再生、血管再生等各種臓器再生法や骨髄細胞（骨髄単核細胞、骨髄幹細胞）を利用した細胞移植療法、組織工学を利用した人工臓器（例、人工血管、心筋細胞シート）と併用することも可能である。

【0250】

本発明、WO2013/054822A1、WO2014/061676A1、WO2014/092100A1、WO2014/163161A1およびWO2014/163162A1に記載された全ての化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明、WO2013/054822A1、WO2014/061676A1、WO2014/092100A1、WO2014/163161A1およびWO2014/163162A1に記載された全ての化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

20

【0251】

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明、WO2013/054822A1、WO2014/061676A1、WO2014/092100A1、WO2014/163161A1およびWO2014/163162A1に記載された全ての化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明、WO2013/054822A1、WO2014/061676A1、WO2014/092100A1、WO2014/163161A1およびWO2014/163162A1に記載された全ての化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。

30

【0252】

本発明の化合物を、放射標識及び／又はPETトレーサとして使用する場合、投与は静脈内に行うのが好ましい。 ^{11}C 及び ^{18}F はそれぞれ半減期が通常20分及び110分と短い核種のため、陽電子放射性核種で標識された放射性トレーサは、それらの合成から1時間以内に静脈注射によって投与されるのが一般的である。本発明の放射標識されたCH24H阻害剤を、ヒト対象に投与する場合、画像化のために必要な量は、通常、処方する医師によって決定され、その量は、一般的に、使用される核種からの放射量に従って変化する。当業者は、ほとんどの場合、有効量は、約1～5mCiの範囲の放射が生じるのに十分な化合物の量であることを理解できる。PETトレーサに関連する質量は、天然同位体の形状であり、たとえば、 ^{11}C PETトレーサについては ^{12}C 、 ^{18}F PETトレーサについては ^{19}F である。この質量体は、CH24Hの有意な障害を避けるため、約0.1μg～約50μgの放射標識されたCH24H阻害剤を含む。

40

【0253】

以下の説明的な手順は、臨床設定状況において、患者にPET画像化検査を行う場合に

50

、利用してもよい。ヒト対象は、薬物投与されない、又は試験の日の前に、標識されていないC H 2 4 H阻害剤又は他の薬物を投与される。また、少なくとも12時間は絶食し、ただし、水の摂取は自由である。放射性トレーサを投与するために、20G2インチ静脈カテーテルを、対側尺骨静脈に挿入する。PETトレーサの投与は、血液中のC H 2 4 H阻害剤（又は他の介入化合物）の最大（ T_{max} ）又は最小（ T_{min} ）濃度の時刻と一致させるため、しばしば、時間を定めている。

【0254】

ヒト対象をPETカメラ中に置き、カテーテルを介して、トレーサ用量の $[^{18}F]$ 化合物（I）を静脈注射により投与する。血漿中の未代謝 $[^{18}F]$ （化合物（I））画分を分析及び定量するために、動脈血サンプル又は静脈血サンプルのいずれかを、PETスキャンの間、適切な時間間隔で採取する。画像は、240分までの間取得する。PETトレーサの前に投与された任意の標識されていないC H 2 4 H阻害剤（又は他の介入化合物）の血漿濃度を測定するために、放射性トレーサの注射から10分以内及び画像化の最後で、1mlの血液サンプルを得る。

【0255】

断層画像は、画像再構成によって得られる。放射性トレーサの分布を測定するために、関心領域（ROI）を、線条体、小脳及び他の特定の脳領域又は中枢神経系の範囲を含む（これらに限定されない）再構成された画像上に描く。これらの領域における経時的な放射性トレーサ取込みを使用し、試験される種々の投薬用量での、薬物未処置でのデータ、又はC H 2 4 H阻害剤あるいは他の薬物処置下で得られたデータを含め、時間放射能曲線（TAC）を作成する。データは、放射能／単位時間／単位体積（ $\mu Ci/cc/mCi$ 注射用量）で表す。TACデータは、定量的パラメータを得るために、当分野で周知の種々の方法、例えば、非占有C H 2 4 Hの密度に比例する、結合能（BP）を用いて、加工する。次いで、C H 2 4 Hの阻害を、種々の投薬用量で、薬物治療されていない状態でのBPと比較した、C H 2 4 H阻害剤の存在下でのBPの変化に基づいて計算する。阻害曲線を、C H 2 4 H阻害剤の用量（濃度）に対し上記データをプロットすることにより作成する。用量速度／阻害曲線を適合することにより、以下の式を用いてID₅₀値を得る。

$$B = A_0 - A_0 * I / (ID_{50} + I) + NS$$

（式中、Bは、臨床候補の各用量に関する組織内の放射性トレーサの％－用量／gであり、 A_0 は、C H 2 4 H阻害剤の非存在下の組織中の特異的結合放射性トレーサであり、Iは、阻害剤の注射用量であり、ID₅₀は、特異的放射性トレーサのC H 2 4 Hへの結合を50％阻害する化合物の用量であり、及びNSは、非特異的結合放射性トレーサの量である。）

【0256】

さらに、本化合物は、本明細書に記載された疾患、障害及び状態のリスクの予防、治療、コントロール、寛解又は低下方法において有用である。組成物中の活性成分の用量は変更してもよいが、適切な製剤形状が得られるような活性成分の量であることが必要である。活性成分は、そのような治療を必要とする患者（動物及びヒト）に、最適な医薬的効力を与えるような投与量で投与してもよい。選択される投与量は、目的とする治療効果、投与経路、及び治療の期間に依存する。用量は、疾患の性質及び重症度、患者の体重、患者が守っている特定の食事制限、現在の薬物治療、及び当業者が認識する他の要因により、患者によって異なる。一般的に、0.01～10mg/kgの間の投与レベルを、毎日患者、例えば、ヒト及び老人に投与する。投与量範囲は、一般的に、約0.5mg～1.0g/患者/日であり、これを1回又は複数回で投与してもよい。一態様では、投与量範囲は、約0.5mg～500mg/患者/日、別の態様では、約0.5mg～200mg/患者/日；及びさらに別の態様では、約5mg～50mg/患者/日である。本発明の医薬組成物は、例えば、約0.5mg～500mgの活性成分を含む、又は約1mg～250mgの活性成分を含む固体製剤形状で提供してもよい。医薬組成物は、約1mg、5mg、10mg、25mg、50mg、100mg、200mg又は250mgの活性成分を含む固体製剤形状で提供してもよい。経口投与のために、組成物は、治療されるべき患

者の症状に投与量を調整するために、1.0～1000mgの活性成分、例えば、1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900及び1000mgの活性成分を含む錠剤の形状で投与してもよい。化合物は、1日当たり1～4回の投与計画、好ましくは1日当たり1回又は2回の投与計画で投与してもよい。

【0257】

以下の実施例の化合物は、以下の生物アッセイで記載されるヒトCH₂4H酵素の阻害において活性を有し、一般的に、IC₅₀は約1μM未満であった。本発明の範囲内の化合物の多くは、上記アッセイで、ヒトCH₂4H酵素の阻害において活性を有し、一般的に、IC₅₀は約0.1μM未満であった。そのような結果は、CH₂4H酵素の阻害剤としての使用において、化合物の内因活性を示す。当業者は、物質のIC₅₀が約1μM以下、好ましくは約0.1μM以下であれば、その物質は、CH₂4H活性を効果的に阻害すると考えられると、一般的に理解できる。

10

【0258】

CH₂4H IC₅₀は、CH₂4H酵素の活性を阻害する試験化合物の能力の基準である。CH₂4Hに関する試験化合物の選択性を測定するために、化合物の阻害活性を、他のCNS（中枢神経系）関連受容体、およびアデノシンA₂B、アドレナリンβ₁、アドレナリンβ₂、アドレナリンβ₃、アンジオテンシンAT₂、ブラジキニンB₁、カンナビノイドCB₁、炭酸脱水酵素II型、アセチルコリンエステラーゼ、シクロオキシゲナーゼ（COX-1）、シクロオキシゲナーゼ（COX-2）、ドーパミンD₁、ドーパミンD₂L、ドーパミンD₃、ドーパミンD₄、2、GABA B₁A、GABA B₁B、ヒスタミンH₁、ヒスタミンH₂、イミダゾリンI₂（Central）、MAOA、MAOB、ムスカリンM₁、ムスカリンM₂、ムスカリンM₃、オピエートκ（OP₂、KOP）、オピエートμ（OP₃、MOP）、メタロプロテイナーゼ、ホスホジエステラーゼ4（PDE4）、ホスホジエステラーゼ5（PDE5）、5-HT₂B、NK₂、NK₃、ドーパミン輸送体、ノルエピネフリン輸送体、セロトニン輸送体（SERT）、バソプレシンV₁A等の酵素に関して測定した。以下の実施例の化合物は、以下の選択性アッセイで記載するように、CNS関連受容体及び酵素を阻害するに際し、通常10μMで50%未満の阻害である活性を有した。このような結果は、CH₂4Hの定量的イメージングのための放射性トレーサとして使用される化合物の選択性を示す。一般に、ある物質が他のCNS関連受容体及び酵素を10μMで50%未満阻害する活性を有するならば、該物質は、CH₂4Hの定量的イメージングのために効果的に使用されることが当業者ならば理解するだろう。

20

30

【0259】

本発明の化合物は、優れたBBB（脳-血液関門）透過性を示す。また、本発明、WO2013/054822A1、WO2014/061676A1、WO2014/092100A1、WO2014/163161A1およびWO2014/163162A1に記載された全ての化合物は、脳内の全放射活性（MBq）x100/注入された放射活性（MBq）として計算される%ID値で、好ましくは1-10%、より好ましくは2-4%を示す。本発明の化合物は、高CH₂4H領域である線条体（尾状核および被殻）に高い特異的結合を示す。また、脳内の非特異的領域（例、小脳及び前頭葉）からのウォッシュアウトが特異的領域（例、尾状核、被殻）からのウォッシュアウトよりも早いことを示しており、PET放射性リガンドとして本発明の化合物をより魅力的なものとしている。本発明、WO2013/054822A1、WO2014/061676A1、WO2014/092100A1、WO2014/163161A1およびWO2014/163162A1に記載された全ての化合物は有効性を示すので、CH₂4HのPET放射性リガンドとして有用である。

40

【実施例】

【0260】

本発明は、更に以下の参考例、実施態様、製剤例および試験例によって詳しく説明され

50

るが、これらは単なる例であり、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で改変し得る。

【0261】

以下の実施例中の「室温」は通常約 10 °C ないし約 35 °C を示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。% は、特に断らない限り重量% を示す。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NH と記載した場合は、アミノプロピルシラン結合シリカゲルを用いた。HPLC（高速液体クロマトグラフィー）において、C18 と記載した場合は、オクタデシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。

【0262】

以下の実施例においては下記の略号を使用する。

THF : テトラヒドロフラン

DMF : N,N-ジメチルホルムアミド

DMA : N,N-ジメチルアセトアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

[M+H]⁺ : 分子イオンピーク

M : モル濃度

IPE : ジイソプロピルエーテル

HATU : 2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェイト

HPLC : 高速液体クロマトグラフィー

DIPEA : N,N-ジイソプロピルエチルアミン

NMP : N-メチル-2-ピロリドン

【0263】

¹H NMR（プロトン核磁気共鳴スペクトル）はフーリエ変換型 NMR で測定した。解析には ACD/SpecManager（商品名）などを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンが非常に緩やかなピークについては記載していない。

MS（マススペクトル）は、LC/MS（液体クロマトグラフ質量分析計）により測定した。大気圧イオン化（API、Atomospheric Pressure Ionization）法としては、ESI（ElectroSpray Ionization、エレクトロスプレーイオン化）法、または、APCI（Atomospheric Pressure Chemical Ionization、大気圧化学イオン化）法を用いた。データは実測値（found）を記載した。通常、分子イオンピークが観測されるが、tert-ブトキシカルボニル基（-Boc）を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、tert-ブトキシカルボニル基あるいは tert-ブチル基が脱離したピークが観測されることもある。また、水酸基（-OH）を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、H₂O が脱離したピークが観測されることもある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

元素分析値（Anal.）は、計算値（Calcd）と実測値（Found）を記載した。

【0264】

参考例

参考例 1

N-シクロプロピル-1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド

A) エチル 1-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-カルボキシラート
エチル ピペリジン-4-カルボキシラート (8.0 g) 及び炭酸カリウム (9.6 g) のアセトニトリル (90 mL) 混合物に、2-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)エタノン (8.0 g) のアセトニトリル (60 mL) 溶液を室温で滴下した。混合物を同温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮し、標題化合物 (13 g) を得た。

MS (API+), found: 294.1.

【0265】

B) エチル 1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート

エチル 1-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル)ピペリジン-4-カルボキシレート (13 g) 及び DMF-DMA (82 mL) の混合物を終夜還流した。混合物を減圧下濃縮した。混合物を n-ブタノール (40 mL) 及び DIPEA (40 mL) に溶解した。混合物にホルムアミジン アセテート (16 g) を加え、混合物を 100°C で終夜攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (9.9 g) を得た。

MS (API+), found: 330.1.

10

【0266】

C) 1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

エチル 1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート (9.9 g) の THF (80 mL) 及び メタノール (20 mL) 混合物に、2M 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) を室温で加えた。同温で 1.5 時間攪拌した後、混合物を減圧下濃縮し、水で希釈し、2M 塩酸で中和した。得られた固体を集め、減圧下乾燥し、標題化合物 (8.3 g) を得た。

MS (API+), found: 302.1.

【0267】

D) N-シクロプロピル-1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.10 g)、N-メチルシクロプロパンアミン (28 mg)、HATU (0.15 g)、DIPEA (0.15 mL) 及び DMF (2.0 mL) の混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンから結晶化し、標題化合物 (94 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.70-0.81 (2H, m), 0.85-0.96 (2H, m), 1.65-1.77 (2H, m), 1.82-1.99 (2H, m), 2.62-2.75 (3H, m), 2.93 (3H, s), 3.02-3.17 (1H, m), 3.24-3.37 (2H, m), 7.13-7.22 (2H, m), 8.11-8.20 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.90 (1H, s).

20

30

【0268】

参考例 2

(3-フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.10 g)、3-フルオロアゼチジン 塩酸塩 (0.056 g)、HATU (0.16 g)、DIPEA (0.23 mL) 及び DMF (2.0 mL) の混合物を室温で 18 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル及び水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、ジエチルエーテルで粉末化し、標題化合物 (0.11 g) を得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.62-1.94 (4H, m), 2.18-2.31 (1H, m), 2.59-2.73 (2H, m), 3.21-3.34 (2H, m), 4.03-4.49 (4H, m), 5.18-5.46 (1H, m), 7.12-7.21 (2H, m), 8.09-8.17 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.90 (1H, s).

【0269】

参考例 3

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

A) 4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-フルオロピリジン

p-トルエンスルホン酸 一水和物 (0.58 g)、4-クロロ-3-フルオロピリジン (2.0 g)、4-クロロ-1H-ピラゾール (1.7 g) 及び 2-プロパノール (10 mL) の混合物を 130°C で 2 時間マイ

50

クロ波照射した。混合物を室温まで放冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(2.2 g)を得た。

MS (API+), found: 198.2, 200.0.

【0270】

B) エチル 1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート

4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-フルオロピリジン (3.4 g)、エチル ピペリジン-4-カルボキシラート (13 mL)、炭酸カリウム (7.1 g) 及び NMP (15 mL) の混合物を 180 °C で 4 時間攪拌した。混合物に 0 °C で水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(5.3 g)を得た。

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.16-1.23 (3H, m), 1.56-1.74 (2H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 2.37-2.46 (1H, m), 2.66-2.79 (2H, m), 2.89 (2H, dt, J = 12.1, 3.2 Hz), 4.09 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.96 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.48 (1H, s), 8.77 (1H, s).

【0271】

C) 1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

20

エチル 1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート (5.3 g) を THF (55 mL) 及び エタノール (20 mL) に溶解し、混合物に 2M 水酸化ナトリウム水溶液 (12 mL) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を 1M 塩酸 (24 mL) で中和し、析出した固体をろ取り、標題化合物(4.0 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.55-1.71 (2H, m), 1.84 (2H, dd, J = 13.3, 3.0 Hz), 2.25-2.39 (1H, m), 2.64-2.76 (2H, m), 2.89 (2H, dt, J = 12.0, 3.3 Hz), 7.52 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.96 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.48 (1H, s), 8.77 (1H, s), 12.27 (1H, brs).

【0272】

D) 1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

30

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.50 g)、N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (0.16 g)、HATU (0.81 g)、トリエチルアミン (0.91 mL) 及び DMF (8.2 mL) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化し、標題化合物(0.43 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.45-1.65 (2H, m), 1.65-2.11 (6H, m), 2.61 (1H, brs), 2.71-2.97 (5H, m), 3.13 (2H, d, J = 11.7 Hz), 3.37-3.59 (2H, m), 3.94-4.16 (2H, m), 4.66-4.84 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.66 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.59 (1H, s).

40

【0273】

参考例 4

(3-フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン

A) 3-フルオロ-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン

p-トルエンスルホン酸 一水和物 (0.83 g)、4-クロロ-3-フルオロピリジン (2.9 g)、4-メチル-1H-ピラゾール (1.9 mL) 及び 2-プロパノール (14 mL) の混合物を 130 °C で 2 時間マイクロ波照射した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、混合物を酢酸エチル

50

で抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(3.3 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.12 (3H, s), 7.76 (1H, s), 7.93 (1H, dd, J = 7.0, 5.5 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 1.9, 0.8 Hz), 8.49 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.74 (1H, d, J = 4.2 Hz).

【0274】

B) エチル 1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート

3-フルオロ-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン (2.5 g)、エチル ピペリジン-4-カルボキシラート (4.3 mL)、炭酸カリウム (5.8 g) 及びNMP (12 mL)の混合物を180℃で7時間攪拌した。混合物にエチル ピペリジン-4-カルボキシラート (2.0 mL)を室温に加え、混合物を180℃で2時間、次いで室温で終夜攪拌した。混合物に0℃で水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(2.8 g)を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 315.2$.

【0275】

C) 1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸
エチル 1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート (1.2 g)、THF (15 mL) 及びエタノール (5.0 mL)の溶液に2M水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 mL)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を0℃まで冷却し、1M 塩酸 (6.0 mL)で中和した。析出した固体をろ取し、水で洗浄し、標題化合物(0.84 g)を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 287.2$.

【0276】

D) (3-フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (60 mg)、3-フルオロアゼチジン 塩酸塩 (28 mg)、HATU (96 mg)、DIPEA (0.091 mL) 及びDMF (2.0 mL)の混合物を室温で4時間攪拌した。混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンから結晶化し、標題化合物(68 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.67-1.99 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.20-2.33 (1H, m), 2.64-2.78 (2H, m), 3.07-3.19 (2H, m), 4.04-4.52 (4H, m), 5.19-5.48 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.32-8.36 (2H, m), 8.39 (1H, s).

【0277】

参考例 5

(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.060 g)、3-フルオロアゼチジン 塩酸塩 (0.026 g)、HATU (0.089 g)、DIPEA (0.085 mL) 及びDMF (2.0 mL)の混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を酢酸エチル及び水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから結晶化し、標題化合物(0.062 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.69-2.01 (4H, m), 2.21-2.36 (1H, m), 2.68-2.81 (2H,

m), 3.05-3.18 (2H, m), 4.03-4.53 (4H, m), 5.19-5.48 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.66 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.44 (1H, s), 8.56 (1H, s).

【0278】

参考例 6

((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (60 mg)、(S)-3-フルオロピロリジン 塩酸塩 (32 mg)、HATU (96 mg)、DIPEA (0.091 mL) 及び DMF (2.0 mL) の混合物を室温で4時間攪拌した。混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンから結晶化し、標題化合物(68 mg)を得た。

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.68-2.10 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.20-2.56 (2H, m), 2.66-2.79 (2H, m), 3.09-3.20 (2H, m), 3.45-3.99 (4H, m), 5.14-5.44 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.32-8.37 (2H, m), 8.40 (1H, s).

【0279】

参考例 7

((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン

20

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (60 mg)、(R)-3-フルオロピロリジン 塩酸塩 (32 mg)、HATU (96 mg)、DIPEA (0.091 mL) 及び DMF (2.0 mL) の混合物を室温で4時間攪拌した。混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンから結晶化し、標題化合物(64 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.70-2.15 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.21-2.56 (2H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.45-4.00 (4H, m), 5.15-5.43 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.33-8.37 (2H, m), 8.40 (1H, s).

30

【0280】

参考例 8

(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.060 g)、(S)-3-フルオロピロリジン 塩酸塩 (0.030 g)、HATU (0.089 g)、DIPEA (0.085 mL) 及び DMF (2.0 mL) の混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を酢酸エチル及び水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから結晶化し、標題化合物(0.064 g)を得た。

40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.72-2.58 (7H, m), 2.69-2.84 (2H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.46-4.01 (4H, m), 5.13-5.44 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.66 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.45 (1H, s), 8.59 (1H, s).

【0281】

参考例 9

(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (60 mg)、(R)-3-フルオロピロリジン 塩酸塩 (30 mg)、HATU (89 mg)、DIPEA (0.085 mL) 及

50

びDMF (2.0 mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンから結晶化し、標題化合物(63 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.74-2.59 (7H, m), 2.69-2.84 (2H, m), 3.07-3.20 (2H, m), 3.45-3.99 (4H, m), 5.15-5.44 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.66 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.46 (1H, s), 8.59 (1H, s).

【0282】

参考例 10

(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.060 g)、(S)-3-フルオロピロリジン 塩酸塩 (0.030 g)、HATU (0.091 g)、DIPEA (0.087 mL)及びDMF (2.0 mL)の混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を酢酸エチル及び水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから結晶化し、標題化合物(0.059 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.66-2.54 (7H, m), 2.61-2.74 (2H, m), 3.25-3.36 (2H, m), 3.45-3.98 (4H, m), 5.14-5.41 (1H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 8.11-8.18 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.90 (1H, s).

【0283】

参考例 11

(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (60 mg)、(R)-3-フルオロピロリジン 塩酸塩 (30 mg)、HATU (91 mg)、DIPEA (0.087 mL)及びDMF (2.0 mL)の混合物を室温で4時間攪拌した。混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンから結晶化し、標題化合物(60 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.64-2.53 (7H, m), 2.61-2.75 (2H, m), 3.24-3.37 (2H, m), 3.46-3.98 (4H, m), 5.13-5.43 (1H, m), 7.12-7.21 (2H, m), 8.10-8.18 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.90 (1H, s).

【0284】

参考例 12

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (60 mg)、N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミン (28 mg)、HATU (91 mg)、DIPEA (0.087 mL)及びDMF (2.0 mL)の混合物を室温で4時間攪拌した。混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンから結晶化し、標題化合物(68 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.46-2.06 (8H, m), 2.48-2.77 (3H, m), 2.81-2.95 (3H, m), 3.21-3.57 (4H, m), 3.96-4.13 (2H, m), 4.62-4.84 (1H, m), 7.12-7.21 (2H, m), 8.10-8.19 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.90 (1H, s).

【0285】

参考例 13

10

20

30

40

50

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

A) 1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.50 g)、(S)-テトラヒドロフラン-3-アミン 塩酸塩 (0.20 g)、HATU (0.81 g)、トリエチルアミン (0.91 mL) 及び DMF (5.4 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化し、
10
標題化合物 (0.51 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.72-1.96 (5H, m), 2.10-2.37 (2H, m), 2.73 (2H, td, J = 10.8, 4.2 Hz), 3.04-3.18 (2H, m), 3.67 (1H, dd, J = 9.5, 2.3 Hz), 3.74-3.87 (2H, m), 3.89-4.00 (1H, m), 4.49-4.62 (1H, m), 5.71 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.39 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.44 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 0.8 Hz).

【0286】

B) 1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (0.12 g) 及び DMF (2.0 mL) の混合物に、氷冷下水素化ナトリウム (60%, 19 mg) を加え、混合物を30分間攪拌した。混合物にヨウ化メチル (0.030 mL) を加え、混合物を氷冷下1時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチル及びピリジンを加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (0.094 g) を得た。
20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.71-2.03 (5H, m), 2.19-2.35 (1H, m), 2.53-3.02 (6H, m), 3.07-3.19 (2H, m), 3.60-3.85 (3H, m), 4.01-4.12 (1H, m), 5.30-5.44 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.66 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.45 (1H, s), 8.58 (1H, s).
30

【0287】

参考例 14

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

A) 1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.50 g)、(R)-テトラヒドロフラン-3-アミン 塩酸塩 (0.20 g)、HATU (0.81 g)、トリエチルアミン (0.91 mL) 及び DMF (5.4 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化し、
40
標題化合物 (0.50 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.69-1.97 (5H, m), 2.10-2.37 (2H, m), 2.73 (2H, td, J = 10.8, 4.2 Hz), 3.05-3.17 (2H, m), 3.67 (1H, dd, J = 9.5, 2.3 Hz), 3.73-3.87 (2H, m), 3.89-4.01 (1H, m), 4.55 (1H, ddt, J = 7.6, 5.1, 2.4 Hz), 5.69 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.66 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.44 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 0.8 Hz).

【0288】

B) 1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (0.12 g) 及び DMF (2.0 mL) の混合物に、氷冷下水素化ナトリウム (60%, 19 mg) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物にヨウ化メチル (0.030 mL) を加え、混合物を氷冷下 1 時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチル及びピリジンを加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (0.092 g) を得た。

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.70-2.03 (5H, m), 2.18-2.35 (1H, m), 2.53-3.04 (6H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.60-3.85 (3H, m), 4.01-4.12 (1H, m), 5.31-5.43 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.66 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.45 (1H, s), 8.58 (1H, s).

【0289】

参考例 15

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

A) 1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

20

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.30 g)、(S)-テトラヒドロフラン-3-アミン 塩酸塩 (0.15 g)、HATU (0.45 g)、DIPEA (0.43 mL) 及び DMF (5.0 mL) の混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンから結晶化し、標題化合物 (0.32 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.70-1.87 (5H, m), 2.06-2.19 (1H, m), 2.22-2.36 (1H, m), 2.59-2.71 (2H, m), 3.21-3.34 (2H, m), 3.66 (1H, dd, $J = 9.4, 2.3$ Hz), 3.74-3.85 (2H, m), 3.89-3.99 (1H, m), 4.47-4.60 (1H, m), 5.63 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.12-7.21 (2H, m), 8.08-8.16 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.90 (1H, s).

30

【0290】

B) 1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (0.12 g) 及び DMF (2.0 mL) の混合物に氷冷下水素化ナトリウム (60%, 19 mg) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物にヨウ化メチル (0.034 mL) を加え、混合物を氷冷下 2.5 時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチル及びピリジンを加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから結晶化し、標題化合物 (0.091 g) を得た。

40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.66-2.03 (5H, m), 2.17-2.35 (1H, m), 2.46-2.75 (3H, m), 2.83-3.01 (3H, m), 3.23-3.35 (2H, m), 3.60-3.82 (3H, m), 4.00-4.12 (1H, m), 5.27-5.42 (1H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 8.09-8.19 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.90 (1H, s).

【0291】

参考例 16

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

50

A) 1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.30 g)、(R)-テトラヒドロフラン-3-アミン 塩酸塩 (0.15 g)、HATU (0.45 g)、DIPEA (0.43 mL) 及び DMF (5.0 mL) の混合物を室温で4時間攪拌した。混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘプタンから結晶化し、標題化合物(0.34 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.71-1.86 (5H, m), 2.04-2.18 (1H, m), 2.22-2.36 (1H, m), 2.59-2.71 (2H, m), 3.22-3.32 (2H, m), 3.62-3.69 (1H, m), 3.74-3.85 (2H, m), 3.89-3.99 (1H, m), 4.47-4.60 (1H, m), 5.63 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.12-7.22 (2H, m), 8.06-8.17 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.90 (1H, s).

10

【0292】

B) 1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (0.12 g) 及び DMF (2.0 mL) の混合物に、氷冷下水素化ナトリウム (60%, 19 mg) を加え、混合物を30分間攪拌した。混合物にヨウ化メチル (0.034 mL) を加え、混合物を氷冷下2.5時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチル及びピリジンを加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから結晶化し、標題化合物(0.087 g)を得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.65-2.02 (5H, m), 2.16-2.36 (1H, m), 2.48-2.77 (3H, m), 2.84-3.02 (3H, m), 3.24-3.35 (2H, m), 3.60-3.81 (3H, m), 4.00-4.11 (1H, m), 5.29-5.41 (1H, m), 7.12-7.21 (2H, m), 8.10-8.19 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.90 (1H, s).

【0293】

参考例 17

30

N-(2-フルオロエチル)-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

A) 1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (1.0 g)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (0.36 mL)、HATU (1.7 g)、トリエチルアミン (1.9 mL) 及び DMF (12 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化し、標題化合物(0.78 g)を得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.35-1.54 (2H, m), 1.78-1.98 (6H, m), 2.06-2.21 (4H, m), 2.70 (2H, dt, J = 11.7, 7.2 Hz), 3.12 (2H, d, J = 12.1 Hz), 3.48 (2H, td, J = 11.7, 2.3 Hz), 3.88-4.09 (3H, m), 5.37 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.54 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.30-8.36 (2H, m), 8.39 (1H, s).

【0294】

B) N-(2-フルオロエチル)-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (0.12 g) 及び DMF (2.0 mL) の混合物に、水素化ナ

50

トリウム (60%, 19 mg)を加え、混合物を30分間攪拌した。混合物に、2-フルオロエチル 4-メチルベンゼンスルホナート (0.11 g)のDMF (1.0 mL)溶液を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(3.4 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.61-2.04 (8H, m), 2.17 (3H, s), 2.56-2.85 (3H, m), 3.06-3.22 (2H, m), 3.38-3.89 (5H, m), 3.97-4.15 (2H, m), 4.35-4.74 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.31-8.45 (3H, m).

【0295】

10

参考例 18

N-(2-フルオロエチル)-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

A) 1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (1.0 g)、(S)-テトラヒドロフラン-3-アミン 塩酸塩 (0.43 g)、HATU (1.7 g)、トリエチルアミン (1.9 mL)及びDMF (12 mL)の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化し、標題化合物(0.82 g)を得た。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.72-1.92 (5H, m), 2.07-2.21 (4H, m), 2.22-2.38 (1H, m), 2.69 (2H, dt, $J = 11.7, 7.2$ Hz), 3.12 (2H, d, $J = 12.1$ Hz), 3.66 (1H, dd, $J = 9.5, 2.7$ Hz), 3.74-3.87 (2H, m), 3.88-4.01 (1H, m), 4.47-4.61 (1H, m), 5.73 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.39 (1H, s).

【0296】

B) N-(2-フルオロエチル)-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

30

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (0.12 g)及びDMF (2.0 mL)混合物に、水素化ナトリウム (60%, 20 mg)を加え、混合物を30分間攪拌した。混合物に、2-フルオロエチル 4-メチルベンゼンスルホナート (0.11 g)のDMF (1.0 mL)溶液を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(12 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.70-2.06 (5H, m), 2.18 (3H, s), 2.23-2.41 (1H, m), 2.62-2.84 (3H, m), 3.06-3.22 (2H, m), 3.51-3.90 (5H, m), 4.03-4.14 (1H, m), 4.42-5.00 (3H, m), 7.54 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.31-8.43 (3H, m).

40

【0297】

参考例 19

N-(2-フルオロエチル)-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

A) 1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (1.0 g)、(R)-テトラヒドロフラン-3-アミン 塩酸塩 (0.43 g)、HATU (1.7 g)、トリエチルアミン (1.9 mL)及びDMF (12 mL)の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、

50

混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化し、標題化合物(0.83 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.67-1.93 (5H, m), 2.05-2.37 (5H, m), 2.69 (2H, dt, J = 12.0, 7.2 Hz), 3.12 (2H, d, J = 11.7 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 9.5, 2.3 Hz), 3.73-3.87 (2H, m), 3.88-4.00 (1H, m), 4.55 (1H, dtd, J = 7.6, 4.8, 2.8 Hz), 5.75 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.54 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.31 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.39 (1H, s).

【0298】

B) N-(2-フルオロエチル)-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (0.12 g)及びDMF (2.0 mL)混合物に、水素化ナトリウム (60%, 20 mg)を加え、混合物を30分間攪拌した。混合物に、2-フルオロエチル 4-メチルベンゼンスルホナート (0.11 g)のDMF (1.0 mL)溶液を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(12 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.70-2.04 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.22-2.39 (1H, m), 2.62-2.84 (3H, m), 3.07-3.22 (2H, m), 3.50-3.92 (5H, m), 4.03-4.14 (1H, m), 4.43-5.01 (3H, m), 7.54 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.31-8.44 (3H, m).

【0299】

参考例 20

(1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン

A) 4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-3-フルオロピリジン

p-トルエンスルホン酸 一水和物 (0.30 g)、4-クロロ-3-フルオロピリジン (1.0 g)、4-ブromo-1H-ピラゾール (1.3 g)及び2-プロパノール (5.0 mL)の混合物を130°Cで2時間マイクロ波照射した。混合物を室温まで放冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(1.5 g)を得た。

MS (API+), found: 242.0, 244.0.

【0300】

B) エチル 1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート

4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-3-フルオロピリジン (3.0 g)、エチル ピペリジン-4-カルボキシラート (4.2 mL)及びNMP (12 mL)の混合物を180°Cで4時間攪拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、標題化合物(2.3 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.73-1.91 (2H, m), 1.95-2.07 (2H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.68-2.82 (2H, m), 2.99-3.13 (2H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.58 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.70 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.44 (1H, s), 8.58 (1H, s).

【0301】

C) 1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

エチル 1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート (1.2 g)、2M水酸化ナトリウム水溶液 (2.4 mL)、THF (4.0 mL)及びエタノー

ル (4.0 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を2M 塩酸 (2.4 mL) で中和した。析出物をろ取し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、標題化合物 (1.1 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.54-1.72 (2H, m), 1.77-1.90 (2H, m), 2.26-2.41 (1H, m), 2.64-2.77 (2H, m), 2.83-2.95 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.96 (1H, s), 8.36 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.48 (1H, s), 8.77 (1H, s), 12.26 (1H, s).

【0302】

D) (1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン

1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.078 g)、3-フルオロアゼチジン 塩酸塩 (0.025 g)、HATU (0.11 g)、トリエチルアミン (0.12 mL) 及びDMF (1.0 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化し、標題化合物 (0.052 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.68-2.03 (4H, m), 2.17-2.37 (1H, m), 2.64-2.84 (2H, m), 3.03-3.19 (2H, m), 4.02-4.53 (4H, m), 5.15-5.49 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.69 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.44 (1H, s), 8.59 (1H, s).

【0303】

参考例 21

(3-フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン

A) 3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシプロピル)イソニコチンアミド

3-フルオロイソニコチン酸 (4.5 g) 及び塩化チオニル (20 mL) の混合物を窒素雰囲気下4時間加熱還流した。混合物を減圧下濃縮し、残渣に無水THF (20 mL) を加えた。混合物に、1-アミノプロパン-2-オール (2.9 g)、DIPEA (12 mL) 及びTHF (20 mL) の混合物を0℃で滴下し、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、残渣にTHFを加えた。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/酢酸エチル)で精製し、標題化合物 (4.9 g) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 199.1$.

【0304】

B) 3-フルオロ-N-(2-オキシプロピル)イソニコチンアミド

3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシプロピル)イソニコチンアミド (4.4 g)、トリエチルアミン (6.2 mL) 及びDMSO (70 mL) の混合物に、室温で三酸化硫黄錯体 (7.0 g) を加え、混合物を終夜攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、残渣に水及び酢酸エチルを加えた。混合物を1M水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで及びTHFで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物 (1.9 g) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 197.2$.

【0305】

C) 2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-5-メチルチアゾール

3-フルオロ-N-(2-オキシプロピル)イソニコチンアミド (1.9 g) 及びトルエン (30 mL) の混合物に、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン 2,4-ジスルフィド (4.7 g) を加え、混合物を110℃で1時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物 (1.0 g) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 195.1$.

【0306】

D) エチル 1-(4-(5-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート

2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-5-メチルチアゾール(500 mg)、エチル ピペリジン-4-カルボキシラート(610 mg)、炭酸カリウム (530 mg)及びNMP (2.0 mL)の混合物を150℃で終夜撹拌した。混合物を室温まで放冷し、エチル ピペリジン-4-カルボキシラート (2.0 mL)を加えた。混合物を180℃で2時間、次いで室温で終夜撹拌した。混合物を室温まで放冷し、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(780 mg)を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 332.2.

10

【0307】

E) 1-(4-(5-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

エチル 1-(4-(5-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート(770 mg)をTHF (5.0 mL)及びメタノール(2.0 mL)に溶解し、この溶液に、2M水酸化ナトリウム水溶液 (2.3 mL)を加え、混合物を室温で2時間撹拌した。混合物を1M 塩酸 (4.7 mL) で中和し、析出した固体をろ取し、標題化合物(480 mg)を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 304.1.

【0308】

F) (3-フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン

20

1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.080 g)、3-フルオロアゼチジン 塩酸塩 (0.035 g)、HATU (0.12 g)、DIPEA (0.12 mL)及びDMF (2.0 mL)の混合物を室温で18時間撹拌した。混合物を酢酸エチル及び水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから結晶化し、標題化合物(0.071 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.74-1.92 (2H, m), 2.12-2.28 (2H, m), 2.29-2.41 (1H, m), 2.53 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 2.86-2.99 (2H, m), 3.15-3.27 (2H, m), 4.07-4.57 (4H, m), 5.22-5.50 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.58 (1H, s).

30

【0309】

参考例 22

((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン

1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.080 g)、(S)-3-フルオロピロリジン 塩酸塩 (0.040 g)、HATU (0.12 g)、DIPEA (0.12 mL)及びDMF (2.0 mL)の混合物を室温で18時間撹拌した。混合物を酢酸エチル及び水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから結晶化し、標題化合物(0.075 g)を得た。

40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.78-2.65 (10H, m), 2.87-3.02 (2H, m), 3.17-3.28 (2H, m), 3.49-4.03 (4H, m), 5.16-5.47 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.59 (1H, s).

【0310】

参考例 23

N-(4-フルオロベンジル)-N-(2-フルオロエチル)-4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

A) tert-ブチル 4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-

50

カルボキシラート

tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシラート (0.41 g) 及び THF (5.0 mL) の混合物に、
-78℃でn-ブチルリチウム ヘキサン溶液 (1.6 M, 1.4 mL) を加え、混合物を窒素雰囲気下
30分間攪拌した。混合物に、3-フルオロ-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン (0.30 g) の THF (1.0 mL) 溶液を加え、混合物を窒素雰囲気下-78℃で15分間攪拌した。混合物を室温まで放置し、1時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(0.26 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.46-1.49 (9H, m), 2.17 (3H, s), 2.81-2.88 (4H, m), 3.45-3.56 (4H, m), 7.55 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.29 (1H, s), 8.38 (2H, t, J = 2.7 Hz).

10

【0311】

B) 1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン

tert-ブチル 4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート(1.2 g)、酢酸エチル (10 mL) 及びメタノール(5.0 mL) の混合物に、4M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (10 mL) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した。残渣に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。水溶液を1M水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、飽和食塩水を加え、混合物を酢酸エチルとTHFの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、

20

標題化合物(0.86 g)を得た。
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.17 (3H, s), 2.81-2.90 (4H, m), 2.91-3.00 (4H, m), 7.54 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.32-8.43 (3H, m).

【0312】

C) N-(4-フルオロベンジル)-4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

ビス(トリクロロメチル)カーボネート (31 mg)、DIPEA (0.11 mL) 及び THF (2.0 mL) の混合物に、氷冷下、(4-フルオロフェニル)メタンアミン(0.035 mL)のTHF (0.5 mL) 溶液を加え、混合物を10分間攪拌した。混合物に、1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン (50 mL) の THF (0.5 mL) 溶液を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化し、標題化合物(51 mg)を得た。

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.16 (3H, s), 2.84-2.92 (4H, m), 3.41-3.51 (4H, m), 4.40 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.74 (1H, t, J = 5.3 Hz), 6.97-7.06 (2H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.53-7.59 (2H, m), 8.24 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.34-8.42 (2H, m).

【0313】

D) N-(4-フルオロベンジル)-N-(2-フルオロエチル)-4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

40

N-(4-フルオロベンジル)-4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド(0.12 g)、15-クラウン 5-エーテル (0.079 mL) 及び THF (2.0 mL) の混合物に、0℃で水素化ナトリウム (0.016 g) を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。混合物に、2-フルオロエチル 4-メチルベンゼンスルホナート (0.12 g) の THF 溶液 (1.0 mL) を加え、混合物を室温で 4日間攪拌した。混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン及びメタノール/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(0.072 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.17 (3H, s), 2.87-2.96 (4H, m), 3.32-3.50 (6H, m), 4

50

.44-4.67 (4H, m), 6.99-7.09 (2H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.36-8.40 (2H, m).

【0314】

参考例 24

N-ベンジル-N-(2-フルオロエチル)-4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

A) ベンジル 4-(2-オキソ-2-フェニルエチル)ピペラジン-1-カルボキシラート

ベンジル ピペラジン-1-カルボキシラート (3.1 g)、炭酸カリウム (2.7 g) 及びアセトニトリル (30 mL) の混合物に、2-クロロ-1-フェニルエタノン (2.0 g) 及びアセトニトリル (20 mL) の混合物を室温で滴下し、混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を水で希釈し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(4.2 g)を得た。

MS (API+): $[M+H]^+ 339.1$.

【0315】

B) ベンジル 4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート

ベンジル 4-(2-オキソ-2-フェニルエチル)ピペラジン-1-カルボキシラート (4.2 g) 及び N,N-ジメチルホルムアミド ジメチル アセタール (40 mL) の混合物を 100℃ で終夜撹拌した。溶媒を減圧留去した。残渣、n-ブタノール (50 mL) 及び DIPEA (50 mL) の混合物に、ホルムアミジン アセテート (7.7 g) を加え、混合物を 110℃ で終夜撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を水で希釈し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(3.1 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.92 (4H, brs), 3.46-3.59 (4H, m), 5.12 (2H, s), 7.29-7.39 (5H, m), 7.42-7.52 (3H, m), 7.99-8.07 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.95 (1H, s).

【0316】

C) 4-フェニル-5-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン

ベンジル 4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート (3.1 g)、10% パラジウム炭素(約 50% 含水量, 0.30 g) 及びエタノール (30 mL) の混合物を水素雰囲気下、50℃ で 3 時間撹拌した。触媒をろ別し、溶媒を減圧留去し、標題化合物(1.9 g)を得た。

MS (API+): $[M+H]^+ 241.1$.

【0317】

D) N-ベンジル-4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

4-フェニル-5-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン (100 mg) 及び THF (2.0 mL) の混合物に、室温でベンジル イソシアネート (0.054 mL) を加え、混合物を室温で 4 時間撹拌した。溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、標題化合物(120 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.85-3.00 (4H, m), 3.28-3.47 (4H, m), 4.42 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.69 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 7.27-7.37 (5H, m), 7.41-7.51 (3H, m), 7.99-8.07 (2H, m), 8.40 (1H, s), 8.95 (1H, s).

【0318】

E) N-ベンジル-N-(2-フルオロエチル)-4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

N-ベンジル-4-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド (0.11 g)、15-クラウン 5-エーテル (0.078 mL) 及び THF (2.0 mL) の混合物に、氷冷下水素化ナトリウム (16 mg) を加え、混合物を室温で 30 分間撹拌した。混合物に、2-フルオロエチル 4-メチルベンゼンスルホナート (0.12 g) の THF 溶液 (1.0 mL) を加え、混合物を室温で 4

日間攪拌した。反応を塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン及びメタノール/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(43 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.91-3.01 (4H, m), 3.28-3.50 (6H, m), 4.42-4.65 (4H, m), 7.17-7.38 (5H, m), 7.43-7.52 (3H, m), 8.03-8.10 (2H, m), 8.40 (1H, s), 8.94 (1H, s).

【0319】

参考例 25

(1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン

1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.30 g)、(S)-3-フルオロピロリジン 塩酸塩 (0.13 g)、HATU (0.39 g)、DIPEA (0.37 mL) 及びDMF (3.0 mL)の混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を酢酸エチル及び水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/ヘプタンから結晶化し、標題化合物(0.31 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.73-2.59 (7H, m), 2.68-2.85 (2H, m), 3.06-3.21 (2H, m), 3.47-4.01 (4H, m), 5.14-5.44 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.69 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.46 (1H, s), 8.61 (1H, s).

【0320】

参考例 26

(1-(4-(4-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン

(1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン (0.10 g)、炭酸カリウム (0.14 g)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (0.017 g)、シクロプロピル トリフルオロボレート カリウム塩 (0.11 g)、トルエン (2.0 mL)及び水 (0.40 mL)の混合物をマイクロウェーブ照射下、110℃で12時間攪拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)及びHPLC (C18, 移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有))で精製した。得られたフラクションを濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、標題化合物(0.045 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.56-0.63 (2H, m), 0.88-0.97 (2H, m), 1.67-2.00 (5H, m), 2.21-2.33 (1H, m), 2.63-2.80 (2H, m), 3.05-3.18 (2H, m), 4.04-4.52 (4H, m), 5.18-5.50 (1H, m), 7.46-7.73 (2H, m), 8.30-8.61 (3H, m).

【0321】

参考例 27

(1-(4-(4-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン

(S)-(1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン (0.10 g)、炭酸カリウム (0.13 g)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (0.017 g)、シクロプロピル トリフルオロボレート カリウム塩 (0.11 g)、トルエン (2.0 mL)及び水 (0.40 mL)の混合物をマイクロウェーブ照射下、110℃で12時間攪拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)及びHPLC (C18, 移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有))で精製した。得られたフラクションを濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和

食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、標題化合物(0.046 g)を得た。

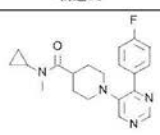
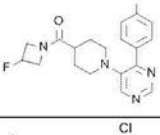
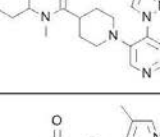
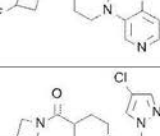
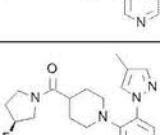
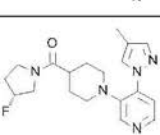
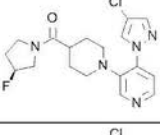
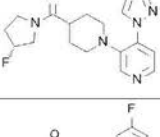
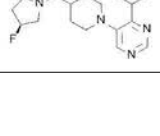
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.55-0.66 (2H, m), 0.87-0.99 (2H, m), 1.70-2.57 (8H, m), 2.65-2.83 (2H, m), 3.07-3.21 (2H, m), 3.46-4.01 (4H, m), 5.13-5.45 (1H, m), 7.48-7.71 (2H, m), 8.32-8.64 (3H, m).

【0322】

上記の方法またはそれらに準じた方法に従って製造した参考例の化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。

【0323】

【表1-1】

参考例	IUPAC名	構造式	MS
1	N-シクロプロピル-1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド		355.2
2	(3-フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メタン		359.1
3	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		404.2
4	(3-フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタン		344.1
5	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタン		364.2
6	((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタン		358.1
7	((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)(1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタン		358.1
8	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタン		378.1
9	(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタン		378.1
10	(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタン		373.1

【0324】

10

20

30

40

【表 1 - 2】

参考例	IUPAC名	構造式	MS
11	(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)((3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタン		373.2
12	1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		399.1
13	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		390.1
14	1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		390.1
15	1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		385.1
16	1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		385.1
17	N-(2-フルオロエチル)-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		416.2
18	N-(2-フルオロエチル)-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		402.1
19	N-(2-フルオロエチル)-1-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド		402.1
20	(1-(4-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタン		408.0

【 0 3 2 5 】

10

20

30

【表 1 - 3】

参考例	IUPAC名	構造式	MS
21	(3-フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		361.1
22	((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)(1-(4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン		375.0
23	N-(4-フルオロベンジル)-N-(2-フルオロエチル)-4-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド		441.1
24	N-ベンジル-N-(2-フルオロエチル)-4-(4-フェニルピリジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド		420.0
25	(1-(4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン		421.9
26	(1-(4-(4-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン		370.0
27	(1-(4-(4-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)((3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メタノン		384.0

【 0 3 2 6 】

実施例

流体輸送のためにヘリウム圧力又は真空を用いたGE TRACERlab FXFNモジュールを用いて、放射化学的ラベリングを実施した。 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物は、Cardinal Health (Hartford, CT) 又はNCM (Bronx, NY) から購入した。化学物質はすべてSigma-Aldrich (St Louis, MO) 又はABX (Radeberg, Germany) から購入した。化学的及び放射化学的純度は、紫外線 (Waters 2489又はAgilent 1315B, $\lambda = 254 \text{ nm}$) 及びガンマ線 (Bioscan FC-3200) 検出器を備えたHPLC (Waters 1525若しくは2695、又はAgilent G1312A) により評価した。HPLC条件は、Waters XBridge C18 ($5 \mu\text{m}$, $4.6 \times 250 \text{ mm}$) 分析カラムを使用し、メタノール (溶離液A) とリン酸ナトリウムバッファー (pH 6, 10 mM, 溶離液B) との15分間のグラジエント混合物で、1 mL/分の流速で溶出した (12分間にわたって50%から90%Aのグラジエント、1分間保持、50%Aで2分間再平衡)。データはWaters Empowerソフトウェアで解析した。放射活性は、Capintec CRC-25ドーズキャリブレーションで測定した。放射性核種の同定は、Canberra 802マルチチャンネルアナライザーを用いたガンマ線エネルギー分析に

より決定した。pH測定は、微小電極を備えたpHメーター (Orion Star A211) で実施した。クリプタンド222 (Kryptofix-222) 含量は、TLC試験 (溶離液: ジクロロメタン / メタノール90/10 染色試薬: ヨードプラチネート) を用いて測定した。残留溶媒分析は、Restek Stabilwax (30 m x 0.53 mm x 1 μm) カラムを備えたPerkin-Elmer Clarus 500ガスクロマトグラフにて、キャリアとしてヘリウムを14.7 mL/分の流速で以下のような温度グラジエントで用いて実施した: 40°Cで3.0分間保持、次いで温度が210°Cに達するまで毎分25°C、210°Cで2.2分間保持)。パイロジェン含量は、Charles River Laboratories Endosafe PTS-100で測定した。無菌試験は、USPガイドラインに従い、製剤サンプルを液状チオグリコール酸培地及びトリプチケースソイブロス (Northeast Laboratories) に接種し、2週間モニタリングすることにより実施した。

10

【0327】

実施例 1

(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-[¹⁸F]フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン

A) (1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メタノン

1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.60 g)、アゼチジン-3-オール 塩酸塩 (0.28 g)、HATU (0.97 g)、DIPEA (1.0 mL) 及びDMF (7.0 mL) の混合物を室温で24時間攪拌した。混合物を食塩水及び酢酸エチルで希釈し、生じた析出物を集め、水で洗浄し、減圧下乾燥し、標題化合物(0.49 g)を得た。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.51-1.70 (4H, m), 2.23-2.38 (1H, m), 2.63-2.79 (2H, m), 2.84-2.96 (2H, m), 3.56 (1H, dd, J = 10.0, 4.3 Hz), 3.87 (1H, dd, J = 8.7, 4.1 Hz), 4.01 (1H, dd, J = 10.0, 7.0 Hz), 4.27-4.51 (2H, m), 5.70 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.96 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.48 (1H, s), 8.76 (1H, s).

【0328】

B) 1-(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アゼチジン-3-イル 4-メチルベンゼンスルホナート

(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メタノン (0.48 g)、4-メチルベンゼン-1-スルホニル クロリド (0.38 g)、トリエチルアミン (0.56 mL)、トリメチルアミン 塩酸塩 (51 mg) 及びアセトニトリル (15 mL) の混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を水で希釈し、生じた析出物を集め、水で洗浄し、減圧下乾燥した。粗固体をエタノールから再結晶し、標題化合物(0.34 g)を得た。

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.66-1.96 (4H, m), 2.16-2.29 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.64-2.79 (2H, m), 3.02-3.16 (2H, m), 3.88-3.99 (1H, m), 4.12-4.34 (2H, m), 4.38-4.49 (1H, m), 5.03-5.15 (1H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.65 (1H, s), 7.76-7.83 (2H, m), 8.39 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.43 (1H, s), 8.53 (1H, s).

【0329】

40

C) (1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(3-[¹⁸F]フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン

ターゲット水(0.5ないし3mL)中の [¹⁸F]フルオリドをイオン交換固相抽出(SPE)カートリッジ (Waters QMA light, 前もって調製された) 上に移した。カートリッジを、クリプタンド-222 (10 mg, 27 mmol) 及び炭酸カリウム (1.2 mg, 9.4 mmol) のアセトニトリル (0.8 mL) 溶液及び無菌注射用水 (WFI) (0.2 mL) を用いて、前もって加熱した(60°C)反応器バイアルに溶出した。反応器を減圧下、ヘリウム気流中、4分間95°Cまで加熱した後、アセトニトリル (1 mL) を添加した。2分間エバポレーションした後、アセトニトリル (1 mL) を加えた。さらに2分間共沸を続けた後、反応器を60°Cまで冷却した。(1-(1-(4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニル)アゼチジン-3-イ

50

ル 4-メチルベンゼンスルホナート (1 mg, 2.0 mmol)の無水ジメチルスルホキシド (1.0 mL)溶液を加え、120℃まで加熱した。10分後、混合物を40℃まで冷却し、分取HPLC移動相 (2.5 mL)及びWFI (2.0 mL)で希釈した。得られた混合物をprep-HPLCカラム(Phenomenex Luna C18(2), 10 x 250 mm)に注入し、4 mL/minの流速で、HPLC-グレードのアセトニトリル/HPLCグレードの水 (35/65 v/v)の混合物で溶出した。溶出液を直列に接続した紫外線 ($\lambda = 254$ nm)及び放射能検出器でモニターした。生成物含有フラクション (保持時間800-900秒)を集め、WFI (15 mL)で希釈し、SPEカートリッジ (Waters Sep- Pak tC18 light, 6 mLのエタノールと6 mLのWFIで前もってリンスした)に移した。カートリッジをWFI (10 mL)でリンスし、生成物をエタノール (1 mL)で溶出し、アスコルビン酸の生理食塩水溶液 (14 mL, 0.8 mg/mL溶液)で希釈した。希釈した生成物を、滅菌フィルター (Millex LG 0.22 mm, ミリポア)を通して、生理食塩水 (15 mL)を含み無菌状態としたベント型最終生成物バイアルに移した。非放射性の参考化合物(参考例 5)と共に注入して、UV及び放射能ピークの保持時間(Rt)を比較することにより、生成物をHPLC分析で同定した。

Rt: 8.592分間 (放射性生成物)

Rt: 8.475 min (参考化合物)

【0330】

実施例 2

(3-[^{18}F]フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン

A) (1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メタノン

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (0.70 g)、アゼチジン-3-オール 塩酸塩 (0.33 g)、HATU (1.1 g)、DIPEA (1.2 mL)及びDMF (7.0 mL)の混合物を室温で5時間攪拌した。混合物を酢酸エチル及び水で希釈し、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン及びメタノール/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(0.68 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.62-1.94 (4H, m), 2.17-2.31 (1H, m), 2.40 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 2.58-2.72 (2H, m), 3.20-3.34 (2H, m), 3.87 (1H, dd, $J = 10.6, 4.1$ Hz), 4.01 (1H, dd, $J = 9.1, 4.2$ Hz), 4.20-4.43 (2H, m), 4.64-4.77 (1H, m), 7.13-7.21 (2H, m), 8.09-8.18 (2H, m), 8.40 (1H, s), 8.90 (1H, s).

【0331】

B) 1-((1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル 4-メチルベンゼンスルホナート

(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メタノン (0.67 g)、4-メチルベンゼン-1-スルホニル クロリド (0.54 g)、トリエチルアミン (0.79 mL)、トリメチルアミン 塩酸塩 (0.036 g)及びアセトニトリル (15 mL)の混合物を室温で 30分間攪拌した。混合物を水で希釈し、生じた析出物を集め、水及び酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥した。粗固体を酢酸エチル/ヘプタンから再結晶し、標題化合物(0.31 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.61-1.89 (4H, m), 2.11-2.24 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.57-2.70 (2H, m), 3.20-3.33 (2H, m), 3.92 (1H, dd, $J = 11.6, 4.1$ Hz), 4.16 (1H, dd, $J = 11.0, 6.9$ Hz), 4.26 (1H, dd, $J = 10.1, 3.5$ Hz), 4.37-4.46 (1H, m), 5.02-5.11 (1H, m), 7.11-7.20 (2H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.76-7.82 (2H, m), 8.07-8.17 (2H, m), 8.40 (1H, s), 8.90 (1H, s).

【0332】

C) (3-[^{18}F]フルオロアゼチジン-1-イル)(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン

ターゲット水 (0.5ないし3mL)中の [^{18}F]フルオリドをイオン交換固相抽出(SPE)カートリッジ (Waters QMA light, 前もって調製された)上に移した。カートリッジを、クリブ

10

20

30

40

50

タンド-222 (10 mg)及び炭酸カリウム (1.2 mg)のアセトニトリル (0.8 mL)溶液及び無菌注射用水 (WFI) (0.2 mL)を用いて、前もって加熱した(60℃)反応器バイアルに溶出した。反応器を減圧下、ヘリウム気流中、4分間95℃まで加熱した後、アセトニトリル (1 mL)を添加した。2分間エバポレーションした後、アセトニトリル (1 mL)を加えた。さらに2分間共沸を続けた後、反応器を60℃まで冷却した。1-((1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル 4-メチルベンゼンスルホナート (1 mg)の無水ジメチルスルホキシド (1.0 mL)溶液を加え、120℃まで加熱した。10分後、混合物を40℃まで冷却し、分取HPLC移動相 (2.5 mL)及びWFI (2.0 mL)で希釈した。得られた混合物をprep-HPLCカラム(Phenomenex Luna C18(2), 10 x 250 mm)に注入し、4 mL/minの流速で、HPLC-グレードのアセトニトリル/HPLCグレードの水 (35/65 v/v)の混合物で溶出した。溶出液を直列に接続した紫外線 ($\lambda = 254$ nm)及び放射能検出器でモニターした。生成物含有フラクション (保持時間800-900秒)を集め、WFI (15 mL)で希釈し、SPEカートリッジ (Waters Sep- Pak tC18 light, 6 mLのエタノールと6 mLのWFIで前もってリンスした)に移した。カートリッジをWFI (10 mL)でリンスし、生成物をエタノール (1 mL)で溶出し、アスコルビン酸の生理食塩水溶液(14 mL, 0.8 mg/mL溶液)で希釈した。希釈した生成物を、滅菌フィルター (Millex LG 0.22 mm, ミリポア)を通して、生理食塩水(15 mL)を含み無菌状態としたベント型最終生成物バイアルに移した。非放射性の参考化合物(参考例 2)と共に注入して、UV及び放射能ピークの保持時間(Rt)を比較することにより、生成物をHPLC分析で同定した。

Rt: 8.450 min (放射性生成物)

Rt: 8.345 min (参考化合物)

【0333】

実施例 3-15

実施例 1及び2と同様の方法で、参考例4、6-11、20-22及び25-27の化合物を ^{18}F で放射標識化した。

【0334】

試験例

試験例1

ヒトCH24H (CYP46) 発現ベクターの構築

ヒトCH24HをFreeStyle 293細胞で発現させるためのプラスミドDNAは以下のように作製した。Full-Length Mammalian Gene Collection No.4819975 (Invitrogen) を鋳型として、以下の2種類の合成DNA：

5' -GCCCCGAGCCATGAGCCCCGGGCTG-3' (配列番号：1) 及び

5' -GTCCTGCCTGGAGGCCCTCAGCAG-3' (配列番号：2)

を用いてPCRを行い、ヒトCH24H (BC022539) の91-1625 bpの領域を増幅した。得られた断片をTOPO TA Cloning Kit (Invitrogen) を用いてクローニングした。得られた断片を、BamHI 及びXhoIで消化したpcDNA3.1 (+) にサブクローニングし、ヒトCH24H発現用プラスミドDNA (pcDNA3.1 (+) /hCH24H) とした。

【0335】

試験例2

ヒトCH24Hの発現とヒトCH24Hのライゼート調製

ヒトCH24Hの発現はFreeStyle 293 Expression System (Invitrogen) を用いて行った。FreeStyle 293 Expression System添付のマニュアルに従い、試験例1で構築したヒトCH24H発現用プラスミドDNA (pcDNA3.1 (+) /hCH24H) を用いて、FreeStyle 293-F細胞を用いた一過性発現を行った。トランスフェクションした後、細胞を37℃、8%CO₂、125 rpmで2日間振とう培養した。遠心分離により細胞を回収し、懸濁用バッファー (100 mM リン酸カリウム (pH 7.4), 0.1 mM EDTA, 1 mM DTT, 20%Glycerol) に懸濁した。その懸濁物をポリトロンホモジナイザー (Kinematica製) で破碎し、9000×gで10分間遠心分離し、その上清を回収した。回収した上清をヒトCH24Hライゼート標品として凍結保存 (-80℃) した。

【0336】

試験例3

CH24H阻害活性の測定

CH24H阻害活性の測定のために、試験例2で調製したヒトCH24Hライゼートを用い、コレステロールからCH24Hの触媒活性により生成される24-HCの量を被験化合物存在下で測定し、被験化合物非存在下で測定された量と比較した。すなわち、各種濃度の被験化合物溶液を、反応バッファー（0.1%BSA及びComplete, EDTA-freeを含む50 mM リン酸カリウム, pH 7.4）及びヒトCH24Hライゼートと混合した。次いで、 $[^{14}\text{C}]$ コレステロール（53 mCi/mmol 比活性、15 μM ）を加え、37°C、5時間、CH24H反応を行った。反応終了後、クロロホルム/メタノール/蒸留水（2:2:1 v/v）からなる停止液（quenching solution）を加え、生じた24-HCを振とう抽出した。抽出物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル:トルエン=4:6）に適用し、得られた ^{14}C -24HC画分をBAS2500（Fujifilm Corporation）で測定した。

10

阻害率（%）及び IC_{50} 値（ μM ）は、被験化合物非存在下での放射活性に対する被験化合物存在下での放射活性比から算出した。結果を以下の表2に示す。

【0337】

【表2】

被験化合物	IC_{50} （ μM ）
参考例1	0.0054
参考例2	0.0088
参考例3	0.0074
参考例4	0.0071
参考例5	0.019
参考例10	0.020
参考例11	0.016
参考例13	0.020
参考例14	0.017
参考例20	0.0069
参考例21	0.0049
参考例23	0.017
参考例26	0.010

20

30

【0338】

試験例4

選択性アッセイ

他のCNS関連ヒト受容体及び酵素に対する選択性アッセイを、Eurofins Panlabs Taiwan, Ltd.（カタログ: <https://www.eurofinspanlabs.com/Catalog/AssayCatalog/AssayCatalog.aspx>）の方法により実施した。アッセイ名及びそれらの方法を以下の表3-1及び3-2に列挙する。（3-フルオロアゼチジン-1-イル）（1-（4-（4-フルオロフェニル）ピリミジン-5-イル）ピペリジン-4-イル）メタノン（参考例2）は、表3-1及び3-2に列挙するアッセイにおいて、10 μM で50%未満の阻害を示した。

40

【0339】

【表 3 - 1】

アッセイ名	基質/リガンド	種
Adenosine A2B	[³ H]MRS1754	ヒト
Adrenergic β 1	[¹²⁵ I]シアノピンドロール	ヒト
Adrenergic β 2	[³ H]CGP-12177	ヒト
Adrenergic β 3	[¹²⁵ I]シアノピンドロール	ヒト
Angiotensin AT2	[¹²⁵ I]CGP-42112A	ヒト
Bradykinin B1	[³ H] (Des-Arg ¹⁰) -カリジン	ヒト
Cannabinoid CB1	[³ H]SR141716A	ヒト
Carbonic Anhydrase II	4-ニトロフェニル アセテート (4-NPA)	ヒト
Cholinesterase, Acetyl, ACES	アセチルチオコリン	ヒト
Cyclooxygenase (COX-1)	アラキドン酸	ヒト
Cyclooxygenase (COX-2)	アラキドン酸	ヒト
Dopamine D1	[³ H]SCH-23390	ヒト
Dopamine D2L	[³ H]スピペロン	ヒト
Dopamine D3	[³ H]スピペロン	ヒト
Dopamine D4.2	[³ H]スピペロン	ヒト
GABA B1A	[³ H]CGP-54626	ヒト
GABA B1B	[³ H]CGP-54626	ヒト
Histamine H1	[³ H]ピリラミン	ヒト
Histamine H2	[¹²⁵ I]アミノポテンチジン	ヒト
Imidazoline I2 (Central)	[³ H]イダゾキサラン	ヒト
MAO A	キヌラミン	ヒト
MAO B	キヌラミン	ヒト
Muscarinic M1	[³ H]N-メチルスコポラミン	ヒト
Muscarinic M2	[³ H]N-メチルスコポラミン	ヒト
Muscarinic M3	[³ H]N-メチルスコポラミン	ヒト
Opiate κ (OP2, KOP)	[³ H]ジプレノルフィン	ヒト
Opiate μ (OP3, MOP)	[³ H]ジプレノルフィン	ヒト

【 0 3 4 0 】

【表 3 - 2】

アッセイ名	基質/リガンド	種
Peptidase, Metalloproteinase, N eutral Endopeptidase	グルタリル-Ala-Ala-Phe-4-メトキシ-2-ナ フチルアミド	ヒト
Phosphodiesterase4 (PDE4)	[³ H]cAMP + cAMP	ヒト
Phosphodiesterase5 (PDE5)	[³ H]cGMP + cGMP	ヒト
5-HT2B	[³ H]リゼルグ酸ジエチルアミド (LSD)	ヒト
NK2	[³ H]SR-48968	ヒト
NK3	[¹²⁵ I]MePhe ⁷ -ニューロキニン B	ヒト
Dopamine Transporter (DAT)	[¹²⁵ I]RTI-55	ヒト
Norepinephrine Transporter (NET)	[¹²⁵ I]RTI-55	ヒト
Serotonin Transporter (SERT)	[³ H]パロキセチン	ヒト
Vasopressin V1A	[¹²⁵ I] フェニルアセチル Tyr (Me) PheGlnA snArgProArgTyr	ヒト

【0341】

試験例5

PET測定及び画像解析

A. 研究デザイン

(1- (4- (4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-3-イル) ピペリジン-4-イル) (3-[¹⁸F]フルオロアゼチジン-1-イル) メタノン (実施例1、注入用量: 5.26 mCi、注入量: 0.270 μg) 及び (3-[¹⁸F]フルオロアゼチジン-1-イル) (1- (4- (4-フルオロフェニル) ピリミジン-5-イル) ピペリジン-4-イル) メタノン (実施例2、注入用量: 4.93 mCi、注入量: 0.431 μg) のin vivo薬物動態を研究するために、非ヒト霊長類の雌性アカゲザル (macaca mulatta、体重: 9.3 kg) において放射性医薬品をボーラス静注後、4時間にわたってPETイメージングを実施した。

【0342】

B. モニタリング

研究の18~24時間前に動物を絶食させた。放射性医薬品を注入する2時間前に、筋肉内ケタミン (10 mg/kg) 及びグリコピロレート (0.01 mg/kg) で動物に麻酔をかけ、PETカメラに移し、継続的な麻酔のためにすぐに気管内チューブを挿管して、2.75%イソフルランを再呼吸回路を介して投与した。加熱したウォーターブランケットを用いて体温を37℃に維持した。研究の間、心拍数、血圧、呼吸数、酸素飽和度及び体温を含むバイタルサインを3分から20分毎にモニタリングした。

【0343】

C. PETイメージング

放射性医薬品である実施例1及び実施例2を注入するために、静脈ラインを取り、これを使用した。実施例1又は実施例2を3分間にわたってボーラス静注した後、microPET Focus 220カメラ (Siemens Medical Solutions, Inc.) にて、以下のように4時間にわたり最大で57の一連のダイナミック3D PETスキャンを連続的に得た: 6 x 30秒、3 x 1分、2 x 2分

及び46 x 5分のフレーム。カメラ製造業者により提供される偶発、散乱及び減衰のための補正を用いたフィルタ補正逆投影法 (filtered back projection) を用いて、ダイナミックシリーズをその後再構成した。

【0344】

D. 血液サンプリング

4つの標準物質5 mLを、実施例1又は実施例2を注入する前に採取した。4つのサンプル5 mLを注入から3分後、10分後、30分後及び60分後に採取して、血中安定性、並びに代謝産物分析方法及びHPLC条件を評価した。

【0345】

E. 画像解析

再構成したPET画像データボリュームを画像処理PMODソフトウェアパッケージ (PMOD Technologies, Zurich, Switzerland) に移し、以下の領域を含む関心領域 (volume of interest) (VOI) テンプレートを適用するためにサルの個別のMRIとともに画像を再配置した: 全脳、尾状核、被殻、淡蒼球、前頭皮質、側頭皮質、後頭皮質、頭頂皮質、前帯状皮質、後帯状皮質、海馬、視床及び小脳。各VOI内の平均放射能濃度 (kBq/cc) を決定し、各研究について時間放射能曲線 (TAC) を作成し、これは局所的な脳放射能濃度を経時的に表しており、全体的な取り込みを反映した (特異的プラス置換不可能)。時間放射能曲線はまた、動物の体重と注入用量により正規化することによってSUV (Standard Uptake Value) 単位 (g/mL) でも表された。参照領域入力関数でのLogan graphical analysisを、40分で固定した t^* とともに局所的な時間放射能曲線に適用して、 BP_{ND} (Binding Potential relative to the Non-Displaceable compartment) の推定値を得、ここでは小脳を参照領域として使用した。

局所的な脳への取り込みについての時間放射能曲線 (TAC) を図1 (実施例1、SUV) 及び図2 (実施例2、SUV) に示す。

【0346】

実施例1及び実施例2は、被殻及び尾状核 (caudate) において最も高い取り込みを示し、それに続いて淡蒼球において、それに続いて皮質領域及び他の核、例えば視床などにより低い取り込みを示した。最も低い取り込みは小脳で見られた。実施例1及び実施例2の両方の脳内分布は、脳内において予測されるCH24H分布と一致する。

【0347】

実施例1及び実施例2は、好ましいキネティクスを示し、最大取り込み後に有意にウォッシュアウトされる。被殻における最大SUVは2.8 (実施例1、注入からおおよそ45分後) 及び3.8 (実施例2、注入からおおよそ30分後) であった。全脳の最大%IDは1.6% (実施例1) 及び2.3% (実施例2) であった。被殻における BP_{ND} は2.3 (実施例1) 及び2.6 (実施例2) であった。

【産業上の利用可能性】

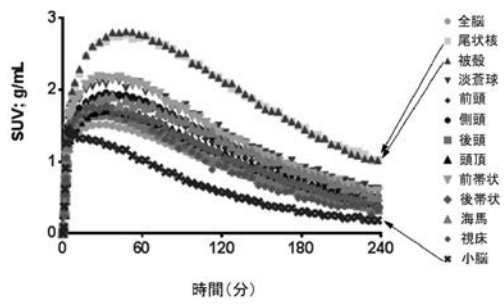
【0348】

本発明の放射標識された化合物は、哺乳類中のCH₂4Hを定量的に画像化するための放射性トレーサとして有用である。

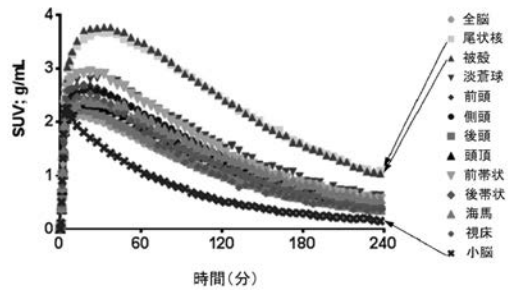
【0349】

本出願は、アメリカ合衆国で出願された62/009,526を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

【 図 1 】



【 図 2 】



【 配 列 表 】

2017520540000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/067100

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/14 C07D417/14 A61K51/04 C07B59/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K C07B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	CA 2 894 492 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL) 19 June 2014 (2014-06-19) the whole document -----	1-21
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 August 2015		Date of mailing of the international search report 20/08/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Breimaier, Waltraud

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/JP2015/067100

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
CA 2894492	A1	19-06-2014	AU 2013358112 A1	30-07-2015
			CA 2894492 A1	19-06-2014
			WO 2014092100 A1	19-06-2014

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)	C 1 2 Q	1/02 Z N A
G 0 1 T	1/161	(2006.01)	G 0 1 T	1/161 A

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100137729
弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100151301
弁理士 戸崎 富哉

(72)発明者 小池 竜樹
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 池田 周平
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内

Fターム(参考) 4B063 QA01 QQ03 QQ08 QQ22 QR56 QS32 QX07
4C063 AA03 AA05 BB01 BB02 CC22 CC29 CC62 DD10 DD12 EE01
4C085 HH03 KA29 KB56 KB57 LL13
4C188 EE02 FF07 JJ37